

УДК 616.33-006-089

Ю.В. Думанский¹, А.В. Сидюк², Р.В. Ищенко², И.В. Лисаченко²

ЗАЖИВЛЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького²Донецкий областной противоопухолевый центр

В работе проанализированы особенности заживления желудочно-кишечного анастомоза и изменений в стенке желудка при проведении внутриартериальной химиотерапии. В эксперименте на 20 беспородных собаках обоего пола, массой от 5 до 8 кг под эндотрахеальным наркозом формировали гастроэнтероанастомоз и катетеризировали желудочно-сальниковую артерию. Со 2 суток послеоперационного периода начинали внутриартериально вводить 5-фторурацил по 150 мг/сут. В сроки 7, 10 и 30 суток после первой операции выполняли релапаротомию и резекцию зоны гастроэнтероанастомоза для микроскопического исследования и изучения динамики заживления анастомоза и изменений в стенке желудка при проведении внутриартериальной химиотерапии, после чего животные выводились из эксперимента. Доказано, что не наблюдается выраженных дистрофических изменений в стенке желудка и анастомозе. Введение химиопрепарата в артерию существенно не влияет на заживление анастомоза.

Ключевые слова: гастроэнтероанастомоз, внутриартериальная химиотерапия.

Стремление усилить действие химиопрепаратов на опухоль и уменьшить общетоксический эффект послужило толчком к созданию методов регионарной химиотерапии, наиболее перспективной из которых оказалась артериальная инфузия, предложенная в 1950 году С.Т. Клорр и независимо от него Н.Р. Вегман.

При раке желудка артериальную инфузию впервые применил I.M. Ariel в 1957 г., который вводил препараты в аорту в месте отхождения чревного ствола больным с неоперабельной опухолью.

Внутриартериальный путь введения цитостатиков позволяют повысить эффективность химиотерапии и значительно уменьшить число общетоксических осложнений. За последнее десятилетие в литературе по-прежнему отмечается, что внутриартериальное лечение рака желудка представляет сложную и недостаточно разработанную проблему современной онкологии. Однако необходимо отметить широкое применение методов внутриартериального лечения рака желудка в Японии. Так с 60-х годов прошлого столетия накоплен опыт применения внутриартериальной химиотерапии у больных, как в предоперационном периоде, так и в запущенных случаях рака желудка [1, 3, 4].

Использование метода внутриартериальной инфузии позволило значительно увели-

чить продолжительность жизни больных раком желудка и повысить качество их жизни за счет снижения токсических проявлений химиотерапии [2, 5].

Целью данного исследования явилось изучение изменений в стенке желудка и желудочно-кишечного анастомоза при проведении внутриартериальной химиотерапии.

Материал и методы

Для доказательства безопасности применения внутриартериальной химиотерапии в раннем послеоперационном периоде выполнено экспериментальное исследование на 20 беспородных собаках обоего пола, массой от 5 до 8 кг. Под комбинированным эндотрахеальным наркозом выполняли оперативное вмешательство в объеме формирования гастроэнтероанастомоза и катетеризации правой желудочно-сальниковой артерии. Со 2 суток послеоперационного периода начинали внутриартериально вводить 5-фторурацил по 150 мг/сут. В сроки 7, 10 и 30 суток после первой операции выполняли релапаротомию и резекцию зоны гастроэнтероанастомоза для микроскопического исследования и изучения динамики заживления анастомоза и изменений в стенке желудка при проведении внутриартериальной химиотерапии, после чего животные выводились из эксперимента.

Препараты изучались микроскопически.

Кусочки ткани, фиксированные в 10% растворе холодного нейтрального формалина, заливали в парафин. На ротационном микроскопе МПС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной (5 ± 1) мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. Затем на микроскопе Olympus-40 препараты исследовались при различных увеличениях ($\times 100$ и $\times 200$) и с помощью цифрового фотоаппарата изготавливались микрофотографии.

Результаты и обсуждение

Через 7 суток в области анастомоза желудка и тощей кишки спаечная линия неширокая, образована молодой соединительной тканью, слизистые оболочки в области стыка эпителизованы (рис. 1.).

В слизистой оболочке желудка наблюдается углубление ямок, они часто извилисты, покровный эпителий проявляет повышенную секреторную деятельность.

В области дна ямок желудка накапливаются регенерирующие клетки. Они содержат крупные светлые ядра с крупным ядрышком. Отмечена атрофия части собственных желез. Соединительная ткань между железами разрастается. В части желез осуществляется перестройка, встречаются кистообразные расширения желез. Собственная пластинка отекает, содержит клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов и эозинофильных клеток. Вблизи спаечной линии в слизистой оболочке желудка располагаются лимфоидные фолликулы.

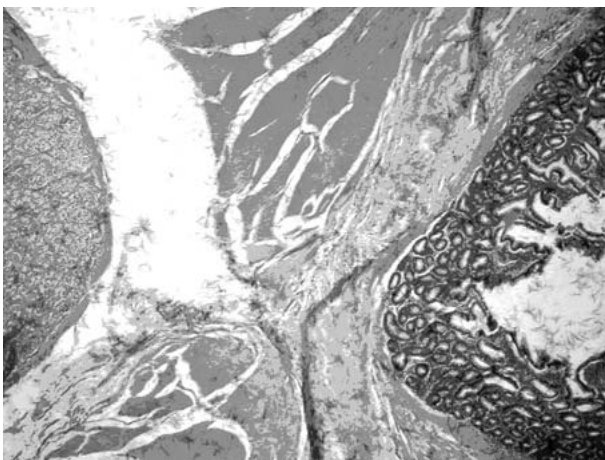


Рис. 1. Зона гастроэнтероанастомоза (7 суток). Молодая соединительная ткань в месте соединения желудка и кишки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$).

Имеет место венозная гиперемия. Просветы большинства гемососудов микроциркуляторного русла расширены. Стенка кровеносных сосудов, особенно артериальных, отекает.

Через 10 суток в области анастомоза, со стороны тонкого кишечника наблюдается укорочение ворсинок, расположение их на значительном расстоянии друг от друга, местами они вообще отсутствуют. Покровный эпителий ворсинок богат бокаловидными клетками, в нижней трети он образует складки, имеются зоны скопления эпителиоцитов. Верхушки многих ворсинок оголены. В каемчатых клетках повышаются тинкториальные свойства апикальной части, каемка выражена незначительно. В криптах преобладают бокаловидные клетки и малодифференцированные эпителиоциты с укрупненными ядрами, четко выделяемыми ядрышками и редко расположенными глыбками хроматина. В средней трети крипт встречаются довольно часто митозы.

Соединительнотканная основа ворсинок и участок собственной пластинки, расположенной вблизи мышечной пластинки, содержит клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов.

В зоне анастомоза воспалительная инфильтрация почти не отмечается, за исключением небольшого пояса вокруг швов. В спайке анастомоза пучки коллагеновых волокон тесно прилегают друг к другу, встречаются участки гиалинизированной соединительной ткани. Спаечная зона насыщена кровеносными сосудами, отмечается их поперечный рост по обе стороны спайки. Как со стороны желудка, так и со стороны тощей кишки располагаются интрамуральные ганглии.

В области анастомоза серозные оболочки желудка и тощей кишки срастаются. Серозные оболочки утолщены. Последние, как правило, имеют зияющие просветы. Соединительная ткань, связывающая оба органа, содержит много клеток, особенно фибробластов, макрофагов, плазматиков. Кровеносные сосуды пронизывают зону анастомоза как в продольном, так и в поперечном направлениях.

Стенка желудка в области анастомоза имеет на большем протяжении обычную толщину. Обращает на себя внимание углубление и расширение желудочных ямок. Покровный эпителий чаще всего высокий, призматический с повышенной секреторной способно-

стью. Встречаются небольшие зоны, лишенные эпителиального покрова или имеющие дистрофически измененные эпителиоциты. Регенерационная способность шеечного эпителия повышена, встречаются митозы, в области дна ямок отмечается скопление эпителиоцитов с повышенной регенераторной потенцией. Подлежащая под покровным эпителием соединительная ткань, а также расположенная между железами, отечна, обогащена лимфоцитами. Железы сохраняют обычную направленность, но в области тела в части из них отмечается тенденция к перестройке в сторону мукоизации.

Мышечная пластинка слизистой оболочки отечна, эндомизий проявляет признаки активности. Подслизистая основа имеет набухшие пучки коллагеновых волокон, содержит много кровеносных сосудов, отмечается как артериальная, так и венозная гиперемия, по ходу кровеносных сосудов образуются небольшие круглоклеточные инфильтраты.

В мышечной оболочке проявляются признаки слабо выраженного склерозирования, разрастание прослоек соединительной ткани.

В петле тощей кишки области анастомоза точно так же, как в желудке, толщина слизистой оболочки на всем протяжении одинакова. Встречаются зоны с короткими ворсинками и глубокими криптами. Верхушки многих ворсинок оголены, боковые поверхности покрыты однослойным призматическим эпителием, в большинстве каемчатых клеток которого нечетко обозначена каемка, большинство бокаловидных клеток увеличены в размерах, имеют четко выявляемые ядрышки и глыбки хроматина.

Соединительная ткань ворсинок, между криптами и вблизи с мышечной пластинкой отечна, насыщена клетками. Подслизистая основа и мышечная оболочка тощей кишки имеют аналогичные изменения, что и в стенке желудка.

В приводящей кишке наблюдаются сходные изменения, но относительно более выражено склерозирование мышечной оболочки, межмышечная соединительная ткань разрастается, местами содержит круглоклеточные инфильтраты (рис. 2).

Через 1 месяц в области желудочно-кишечного анастомоза стенка желудка и тонкого кишечника сращены на всем протяже-

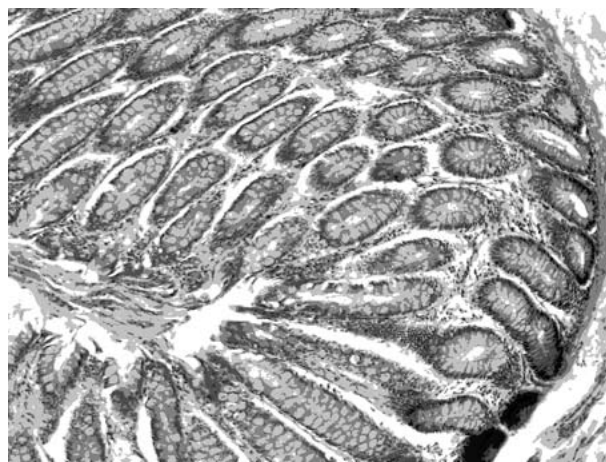


Рис. 2. Приводящая к гастроэнтероанастомозу кишка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$).

нии. Соединительная ткань в области рубца содержит кровеносные сосуды, много функционально активных фибробластов. На уровне подслизистых и мышечных оболочек в области рубца соединительная ткань отличается зрелостью, ближе к швам встречаются ее гиалинизированные участки. Слабая воспалительная реакция отмечается вокруг шелковых нитей, причем соединительная ткань образует вокруг них не только капсулу, но и проникает внутрь, окружая отдельные нити.

В области стыка двух слизистых оболочек, как правило, располагается крупный лимфоидный фолликул, заполняющий почти всю толщу слизистой. Слизистая оболочка желудка в области анастомоза эпителизирована на всем протяжении. Желудочные валики заострены. Покровный эпителий проявляет реактивные свойства: повышенную секрецию, углубляется в собственную пластинку, желудочные ямки заполнены слизью. Местами железы располагаются на некотором расстоянии друг от друга. Однако в большинстве случаев железы имеют обычное направление, хотя в верхних участках, вблизи с донными частями ямок имеют извилистый ход. В эти сроки наблюдения в железах, расположенных вблизи рубца, ослизнению подвергаются главные glandулоциты не только в области тела, но и дна желез. Железы, удаленные от соустья, имеют нормальное строение.

На некотором расстоянии от рубца слизистая оболочка кишечника приобретает обычное для нее строение. Однако часть ворсинок имела листовидную форму, суженное осно-

вание и расширенную середину. Покровный эпителий не полностью покрывал такие ворсинки. В этом случае чаще всего их верхняя часть оказывалась оголенной, причем ближе к этой зоне эпителиальные клетки имели плоскую форму, а затем кубическую и дальше низкопризматическую. В средней трети ворсинок они имеют обычно призматическую форму, а в нижней трети большинства ворсинок эпителиальный покров складчатый, местами наблюдается нагромождение эпителиоцитов. Каемка в эпителиоцитах слабо выражена. Однослойный призматический эпителий богат бокаловидными клетками. Соединительнотканная основа ворсинок инфильтрирована лимфоцитами, призматическими клетками. Гемокapилляры расширены, заполнены эритроцитами.

В области анастомоза пучки миоцитов мышечных оболочек желудка и тонкого кишечника разволокнены, дезориентированы, местами врастают в соединительную ткань рубца. Продольный слой мышечной оболочки проявляет признаки слабо выраженного склерозирования.

Серозная оболочка, как со стороны желудка, так и кишечника в области анастомоза утолщена, зонально обильно снабжена кровеносными сосудами разного калибра.

Выводы

1. При формировании гастроэнтероанастомоза и введении 5-фторурацила внутриартериально не наблюдается выраженных дистрофических изменений в стенке желудка и анастомозе.

2. Введение химиопрепарата в артерию существенно не влияет на заживление анастомоза.

ЗАГОЄННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Ю.В. Думанський, А.В. Сидюк, Р.В. Іщенко, І.В. Лисаченко

У роботі проаналізовані особливості загоєння шлуноково-кишкового анастомозу і змін в стінці шлунку при проведенні внутрішньоартеріальної хіміотерапії. У експерименті на 20 безпородних собаках обох статей, масою від 5 до 8 кг під ендотрахеальним наркозом формували гастроентероанас-

томоз і катетеризували шлуноково-сальникову артерію. З 2 доби післяопераційного періоду починали внутрішньоартеріально вводити 5-фторурацил по 150 мг/сут. У терміни 7, 10 і 30 діб після першої операції виконували релaparотомію і резекцію зони гастроентероанастомозу для мікроскопічного дослідження і вивчення динаміки загоєння анастомозу і змін в стінці шлунку при проведенні внутрішньоартеріальної хіміотерапії, після чого тварини виводилися з експерименту. Доведено, що не спостерігається виражених дистрофічних змін в стінці шлунку і анастомозі. Введення хіміопрепарату в артерію істотно не впливає на загоєння анастомозу.

Ключові слова: гастроентероанастомоз, внутрішньоартеріальна хіміотерапія.

HEALING OF GASTROENTEROANASTOMOSIS AT APPLYING OF ENDARTERIAL CHEMOTHERAPY (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Yu.V. Dumanskiy, A.V. Sidyuk, R.V. Ishchenko, I.V. Lisachenko

The features of healing of gastroenteroanastomosis and changes in the wall of stomach at applying of endarterial chemotherapy were analysed. In experiment on 20 mongrels of both sexes with weight from 5 to 8 kg gastroenteroanastomosis and catheterization of gastropiploic artery were performed under intra-tracheal anaesthetic. From the 2th day of postoperative period endarterial introduction of 5-fluorouracil in dosage of 150 mg/day had began. In terms of 7, 10 and 30 days after the first operation relaparotomy and resection of area of gastroenteroanastomosis had executed for microscopic investigation and for evaluation of dynamics of healing of anastomosis and changes in the stomach wall during the endarterial chemotherapy. It was proved that there were not observed significant dystrophic changes in the wall of stomach and anastomosis. Introduction of chemotherapy to the artery does not influence on healing of anastomosis substantially.

Key words: gastroenterostomy, endarterial chemotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров. – Казань, 2000. – 288 с.
2. Masuzawa T. A long-term survival case of gastric cancer with liver metastases treated by hepatic arterial infusion chemotherapy / T. Masuzawa, Y. Fujiwara, S. Takiguchi // Gan To Kagaku Ryoho. – 2008. – Vol. 35. – № 12. – P. 2002-2004.
3. Melichar B. Hepatic arterial infusion chemotherapy in gastric cancer: a report of four cases and analysis of the literature / B. Melichar, Z. Voboril, J. Cerman // Tumori. – 2004. – Vol. 90. – № 4. – P. 428-434.
4. Overexpression of p53 is not associated with drug resistance of gastric cancers to 5-fluorouracil-based systemic chemotherapy / K.H. Yeh [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – № 25. – P. 610-615.
5. Prognostic significance of P53, RB, EGFR, and C-ERBB2 genes in curatively resected gastric cancer / H.-S. Song [et al.] // Proceedings American Society of Clinical Oncology – 2003. – abstr. 1056.