

**РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПИЩЕВОДА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХИМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ
БИОМАТЕРИАЛОВ АЛЛОПЛАНТ**

И.Ф. Хатмуллин, Р.Т. Нигматуллин

*Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии,
НУЗ «Отделенческая больница на ст. Уфа», ОАО «РЖД»
г. Уфа*

Реферат. В статье излагаются результаты экспериментальных исследований химического ожога пищевода (ХОП) у крыс породы Вистар. Ожог пищевода производился 30-% уксусной кислотой. В опытной серии область травмы перифокально обкалывалась стимулятором регенерации серии Аллоплант. В ходе эксперимента была исследована толщина многослойного эпителия пищевода от апикального края базального слоя клеток до базального края поверхностных уплощенных клеток.

Морфометрические исследования с использованием программы «Bio-vision», статистической обработки с применением программы «Статистика-5», доказывают направленную регенерацию слизистой пищевода без формирования фиброзов и структур. Данный результат объясняется участием биоматериалов Аллоплант в воспалительном процессе (удлинение макрофагической стадии воспаления), что демонстрируют данные статистической обработки и микрофотографии.

Ключевые слова: химический ожог пищевода (ХОП), диспергированный биоматериал Аллоплант (ДБМА).

Производство различных химических веществ, в том числе и едких, и широкое их применение в промышленности, сельском хозяйстве и в быту является одной из причин учащения случаев химических ожогов пищевода человека (ХОП). Случайный или преднамеренный прием коррозивирующих едких веществ через рот оказывает местное сильное разрушающее действие на стенку пищеварительного тракта, а также приводит к тяжелым токсическим, общего характера нарушениям, что обуславливает высокую летальность (Бикбаева А.И., Валиев Ф.Г.; 1985).

Современные подходы к решению проблемы ХОП представлены оперативными вмешательствами - проведение пластики пищевода из тонкой (РУ, Герцен П.А., Юдин С.С.), из толстой кишки (Вулье, Келлинг), из желудка (Гальперин Я.О., Киршнер). В последние годы проводят тонкую или толстую кишку через переднее средостение по методике, предложенной Еремеевым Н.И. Успех операции зависит от кровоснабжения изолированной петли (Еланский Н.Н., 1964).

Указанные операции являются многоэтапными, связанными для больного с высоким операционным риском, высокой травматичностью и летальностью.

Более перспективными представляются методы введения лекарственных средств, способных стимулировать активный регенеративный процесс непосредственно под поврежденную слизистую оболочку пищевода с помощью эндоскопа.

Были получены обнадеживающие результаты введения аллогенного биоматериала Аллоплант при длительно незаживающих язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, а также доказано его стимулирующее действие на процессы регенерации (Найтарлаков М.А., 1995; Зарипов Ш.А., 1998).

В литературе мы не нашли сведений о методах стимуляции регенерации слизистой оболочки пищевода при медикаментозном лечении ХОП – с использованием аллогенного биоматериала Аллоплант.

Несомненная актуальность данной проблемы, целесообразность разработки эндоскопического метода лечения ХОП, необходимость оценки морфоло-

гической картины заболевания под влиянием лечения определили цель и задачи нашего исследования.

Исходя из изложенного, нами сформулирована следующая *цель исследования*: обоснование возможности и разработка эндоскопического метода лечения ХОП с применением инъекционной лекарственной формы биоматериала Аллоплант – стимулятора регенерации.

Материал исследования. Изучение экспериментального ХОП проведено на 20 взрослых крысах обоего пола весом 200-250 гр.

1. Экспериментальное исследование проводилось на лабораторных крысах – искусственно вызывались химические ожоги пищевода 30-% уксусной кислотой.

2. Первая группа контрольная – десять крыс. В данной группе вызывался ХОП, по указанной методике. Проводился анализ результатов эксперимента путем вывода животных на 1, 5, 30 сутки, с проведением вскрытия просвета пищевода, взятием биопсии и визуального осмотра.

3. Вторая группа крыс, также в количестве десяти. Аналогично, по выше указанной методике, вызывался ХОП, затем проводилось введение в пищевод этих крыс диспергированного биоматериала Аллоплант (ДБМА) в течение суток. Эксперимент осуществлялся путем лапаротомного доступа к грудному отделу пищевода крысы и интерстициального обкалывания пищевода с помощью инсулиновых шприцов, до образования, практически на протяжении всего пищевода, инфильтративного депо ДБМА. Животные выводились из эксперимента после ожога через сутки, 5 и 30 с аналогичным вскрытием просвета пищевода, взятием биопсии и визуального осмотра.

Методы исследования.

1. Анатомические и гистологические методы:

- проводились макро-микротрепарирование структур тканей пищевода у крыс с экспериментальными химическими ожогами пищевода;

-окраска гистологических срезов проводилась по Ван-Гизон, гемотоксилином и эозином, по Маллори.

2. Проводилась поляризационная микроскопия гистологических препаратов.

3. Проводились морфометрические исследования с использованием программы «Biovision», проводилась статистическая обработка с использованием программы «Статистика-5».

Результаты исследования. Показательной в данном эксперименте является толщина многослойного эпителия пищевода, начиная от апикального края базального слоя до базального края поверхностного слоя эпителиоцитов. В контроле этот так называемый промежуточный слой утолщается – формируются места сужения пищевода, что препятствует нормальному продвижению пищи (Рис. 1.)

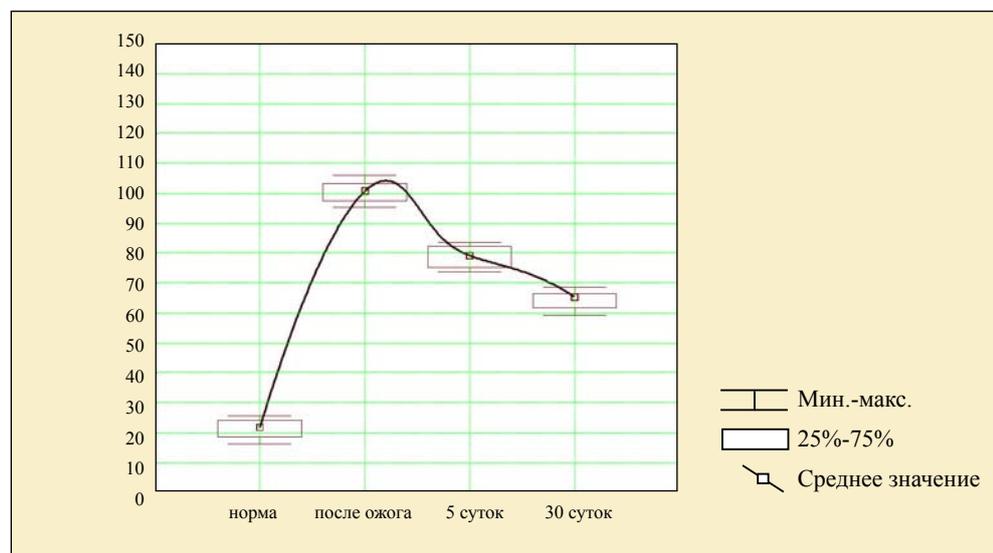


Рис. 1. Динамика изменения толщины эпителия пищевода в контрольной серии.

Наши морфометрические исследования в контрольной серии показали, что в норме толщина промежуточного слоя эпителия, среднее значение, составили $21,5 \pm 3,2$, при стандартной ошибке 3,2. При доверительном интервале 6,0 max/min значения составили $27,5 \pm 15,5$, соответственно.

Через сутки после ожога данные показатели резко возрастают. Среднее значение составили $100,6 \pm 3,6$, стандартная ошибка 3,6. При доверительном интервале 6,0 max/min значения составили $106,6 \pm 94,6$, соответственно.

Затем отмечается постепенное уменьшение показателей толщины эпителия пищевода. На 5 сутки данные измерений составили $78,9 \pm 3,6$. Max/min значения $106,1 \pm 101,7$, соответственно. На 30 сутки среднее значение $64,2 \pm 3,2$. Max/min значения $69,2 \pm 59,2$.

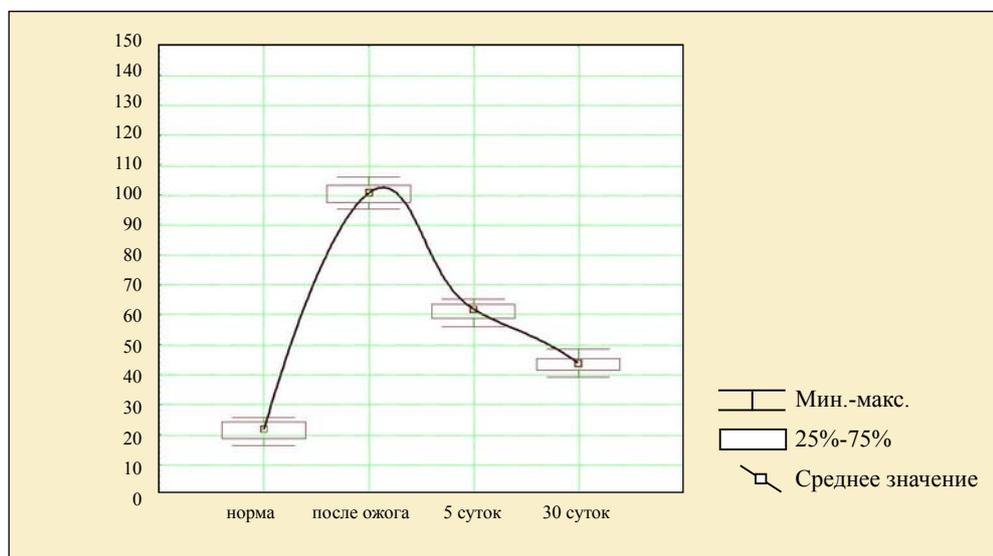


Рис. 2. Динамика изменения толщины эпителия в опытной серии.

Данные исследований морфометрии в опытной серии составили на 5 сутки - среднее значение $61,2 \pm 3,0$. Max/min - $66,2 \pm 56,2$. Данные на 30 сутки составили $43,8 \pm 3,1$. Max/min значения $47,8 \pm 39,8$.

В опытной группе с применением инъекционных форм ДБМА (Рис. 2) толщина эпителия уменьшается значительно быстрее – нормализуется просвет пищевода, что наглядно показывают приведенные рисунки и расчеты.

Ниже приводим микрофотографии (Рис. 3, 4), демонстрирующие состояние слизистой пищевода при ХОП в экспериментальной и опытной группах.

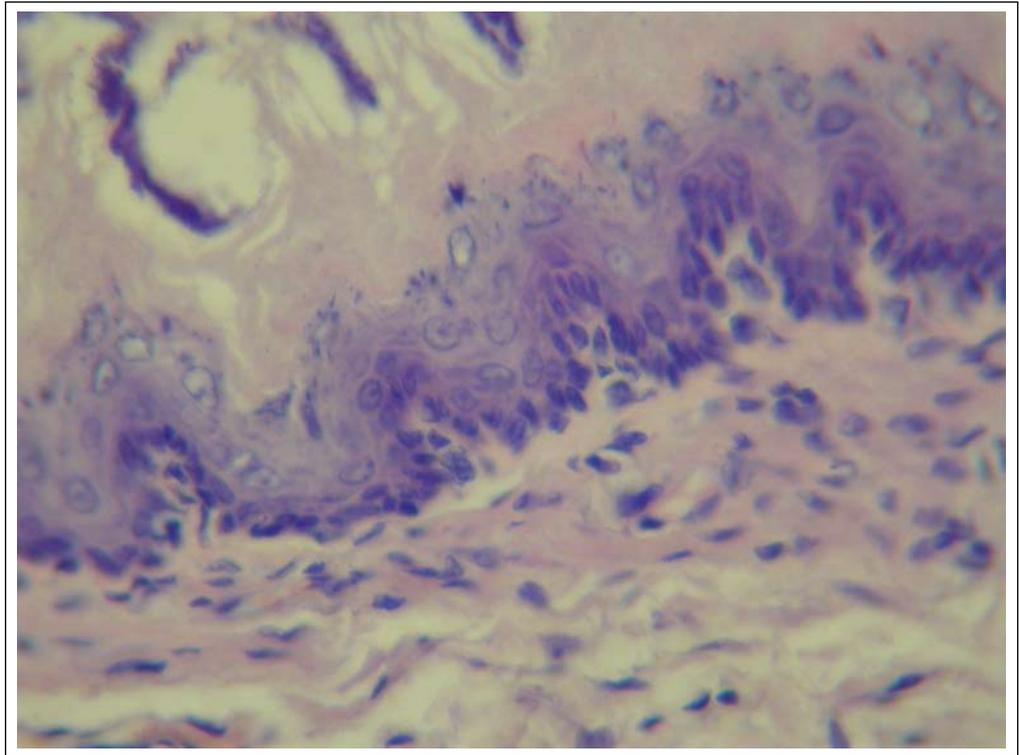


Рис. 3. На 30 сутки в контрольной группе так называемый промежуточный слой утолщен – формируются локальные сужения пищевода.

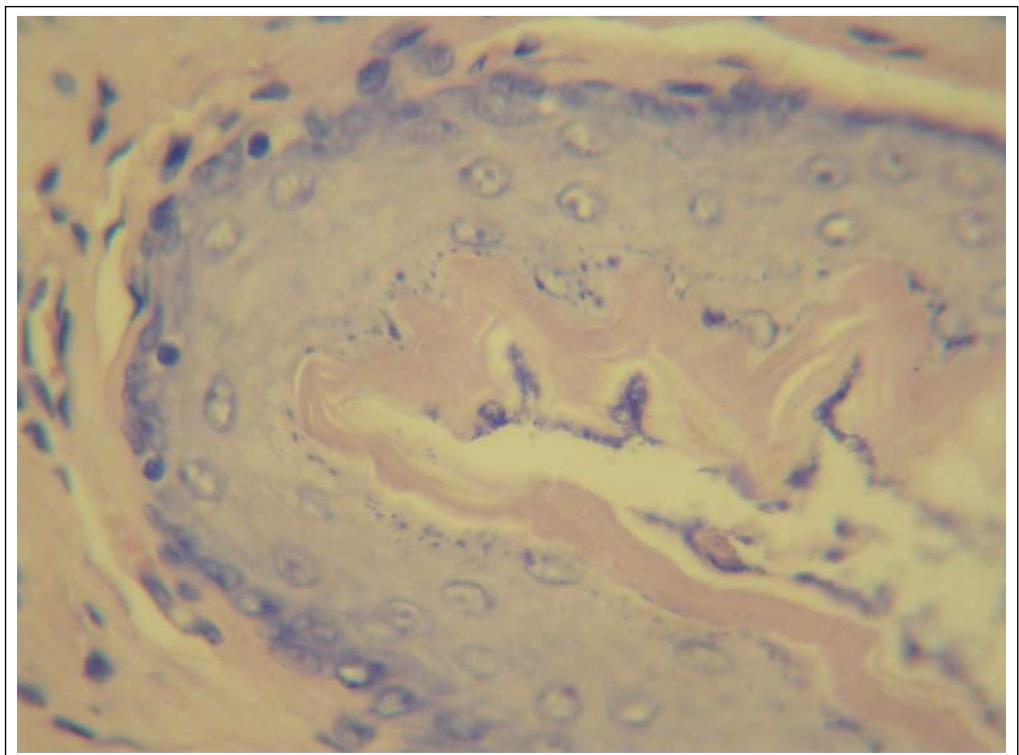


Рис. 4. На 30 сутки в опытной группе при использовании инъекционных форм ДБМА видна более выраженная регенерация слизистой пищевода, и промежуточный слой практически идентичен норме.

По данным полученных результатов, видна более выраженная положительная динамика, быстрое купирование тяжести химического ожога приблизительно на 35 % в опытной серии в сравнении с контрольной группой, что доказывает высокую эффективность применения инъекционных форм ДБМА, как мощного стимулятора регенерации при химическом ожоге пищевода. Это позволяет рекомендовать использование биоматериалов Аллоплант в комплексном лечении ХОП в ранней, начальной стадии заболевания.

Выводы. Перифокальным обкалыванием области травмы пищевода стимулятором регенерации при химическом ожоге достигается направленная регенерация без формирования фиброзов и стриктур пищевода. Этот результат объясняется участием стимулятора регенерации в воспалительном процессе (удлинение макрофагальной стадии воспаления), возможным влиянием на образование кейлонов в базальном слое многослойного эпителия пищевода, управлением клеточным составом соединительной ткани собственной пластинки пищевода.

Представленные данные согласуются с результатами исследований С.А. Муслимова (2000) по моделированию экспериментального цирроза печени. При этом убедительно доказана возможность регенерации и восстановления нормальной структуры и функции печени у лабораторных животных после локального введения диспергированного биоматериала Аллоплант.

Приведем выдержки из указанной монографии: «В результате хронической интоксикации кроликов тетрахлорметаном в паренхиме печени или по периферии долек разрасталась соединительная ткань, или в виде толстых тяжей, состоящих из пучков зрелых коллагеновых волокон или же диффузно пронизывая паренхиму тонкими прожилками, тянущимися от порталных трактов внутрь долек ... Таким образом, введение аллогенного ДБМА в цирротически измененную паренхиму печени кроликов вызывает: 1) интенсивную регенерацию гепатоцитов, что приводит к восстановлению объема и структуры органа; 2) активацию и восстановление популяции макрофагов печени, что способствует обратному развитию цирроза с инволюцией соединительной ткани и норма-

лизации структуры печени».

Таким образом, однократная инъекция ДБМА – стимулятора регенерации на фоне экспериментального ожога пищевода приводит к формированию полноценного эпителиального покрова.

Результаты приведенных экспериментальных исследований позволили рекомендовать данный биоматериал, приготовленный в соответствии с требованиями ТУ-42-2-537-2002 на базе Всероссийского центра глазной и пластической хирургии для клинического применения при ожогах пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин. 1997. 608 с.
- 2.Зарипов Ш.А. Эндоскопическое применение аллогенных препаратов «Аллоплант» в лечении длительно незаживающих язв желудка и двенадцатиперстной кишки //Автореф. дис. ...к.м.н. –Уфа 1998.-С.22.
- 3.Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантантов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – С-Пб., 1994. – 40 с.
- 4.Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии.-Уфа: Башкортостан,- 2000.-168 с.
- 5.Найтарлаков М.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения аллогенных трансплантантов и медицинских лазеров при хирургическом лечении больных с очаговыми заболеваниями и повреждениями печени: Автореф. дис. ...д.м.н. -Уфа, 1995.-40 с.
- 6.Нигматуллин Р.Т. Морфологические аспекты пересадки соединительно-тканых аллотрансплантантов: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - Новосибирск, 1996.-40 с.
- 7.Сахаутдинов.В.Г., Мурзанов М.М. Лечение хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки введением лекарств через гастрофиброскоп //Эрозивно- язвенные поражения органов пищеварительного тракта. Вопросы диагностики, лечения и профилактики. Сб. науч. Трудов.-М.-1982.-С.50.-51
- 8.Стародуб Е.Н. Применение оксиферрикорбона, лидокаина и лечебных эндоскопий при язвенной болезни //Врачебное дело-1984.-№9.-С.11-
- 9.Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантантов серии “Аллоплант”: получение, анализ и биологическая активность: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Пермь, 1999. - 24 с.
- 10.Мурзанов М.М. Комплексное лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургической клинике у работников нефтеперерабатывающей промышленности: Автореф. дис. ...д.м.н.- Москва, 1989. - 40 с.
- 11.Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А.- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - Киев,1974г.- 304 стр.
- 12.Глотов В.А. - Структурные изменения в тканях пищевода и в нервных элементах рефлекторных дуг его при химическом ожоге (экспериментальные данные). Журнал «Вестник оториноларингологии», №1, 1978г., стр.26-31.