

*На правах рукописи*

**КУДЗОЕВА Алина Ахсарбековна**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С  
РУБЦОВЫМИ СТЕНОЗАМИ ПИЩЕВОДА**

14.01.17 – хирургия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Чернеховская Наталья Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

**Ручкин Дмитрий Валерьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Шестаков Алексей Леонидович** – доктор медицинских наук, руководитель отделения хирургии №1 (хирургия пищевода и желудка) ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 7 октября 2016 г. в \_\_\_ часов на заседании объединенного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 999.052.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.65 и на сайте: [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь объединенного совета  
по защите диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук Д 999.052.02  
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Матвеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Рубцовые стенозы пищевода остаются одной из наиболее частых причин дисфагии у взрослых и детей (А.С. Аллахвердян, В.С. Мазурин и др., 2010, Б.Н. Котив, А.С. Прядко, А.В. Луфт и др., 2012) и занимают второе место среди заболеваний этого органа (Л.Б. Лазебник, 2009, А.Л. Оглоблин, С.И. Рапопорт, 2010). В России рубцовые стенозы пищевода встречаются приблизительно у 10% взрослых и эти цифры не имеют тенденции к уменьшению (А.С. Аллахвердян, В.С. Мазурин, Е.Е. Шестаковская и др., 2012, Kim J.H., Song H.Y., Kim H.C., et al., 2008). Это обусловлено значительным увеличением использования в быту препаратов бытовой химии, содержащих кислоты и щелочи, а также распространенностью рефлюкс-эзофагита среди больных с кислотозависимыми заболеваниями (В.Т. Ивашкин, 2009). Наиболее частыми причинами рубцовых стриктур пищевода являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и химические ожоги пищевода (Л.Б. Лазебник и др., 2010, Е.С. Бочарников, В.И. Пономарев, В.В. Полещук, 2006).

Проблема лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода, осложненными эрозивно-язвенным эзофагитом, весьма актуальна для современной хирургии. Эрозивно-язвенный эзофагит является заболеванием, на фоне которого усугубляется процесс стенозирования пищевода. Кроме того, длительно текущее эрозивно-язвенное поражение пищевода является фоном для развития инфильтративного рака пищевода.

Одним из наиболее эффективных методов лечения рубцовых стенозов пищевода является эндоскопический, что обусловлено бурным развитием эндоскопической техники и появлением новых технологий. Однако, несмотря на значительные успехи хирургии и эндоскопии в лечении пациентов с рубцовыми стенозами пищевода, до настоящего времени отсутствуют способы лечения, которые позволили бы предотвратить рецидив заболевания, увеличить продолжительность ремиссии и, следовательно, улучшить качество жизни пациентов с данной патологией (В.Л. Белевич, 2013, J. C. Brooker, Beckett C.G, Saunders B.P, 2003).

В течение последних 10 – 15 лет созданы принципиально новые виды медицинского оборудования, позволяющие повысить эффективность местного лечения ран (Н.А. Ефименко, 2003). Эти

аппараты работают на принципах квантовой техники – лазерные и плазменные установки, которые позволяют уничтожать в ране патогенные микроорганизмы и снизить опасность побочных явлений и осложнений. К таким приборам относится аппарат «Плазон», являющийся плазменным скальпелем-коагулятором и источником оксида азота, который он вырабатывает из воздуха. Этот прибор достаточно широко используется для лечения гнойных ран различной этиологии (огнестрельных, минновзрывных и т.д.) (Н.А. Ефименко, 2003, Н.Е. Чернеховская, Д.П. Андреев и др., 2009).

Однако до настоящего времени в литературе имеются лишь единичные сообщения, посвященные лечению эрозивно-язвенных процессов желудочно-кишечного тракта с помощью аппарата «Плазон» (Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло, А.В. Поваляев и др., 2013).

### **Степень разработанности проблемы**

Лечение больных с рубцовыми стенозами пищевода остается одной из сложнейших проблем хирургии. Как видно из данных литературы (Э.А. Годжелло, 2013, Е.Г. Дмитриев и соавт., 2012, Е.И. Сигал и соавт., 2009, Kim J.H. et al., 2008), до настоящего времени не существует эффективного способа местного лечения рубцовых стриктур пищевода, способствующего длительной ремиссии, профилактике развития рубцового стеноза и улучшению качества жизни больных.

Анализ состояния проблемы лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода свидетельствует о том, что в настоящее время нет лечебного алгоритма для этих пациентов с использованием хирургических, эндоскопических, медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода за счет применения новых эндоскопических технологий и немедикаментозных методов лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние оксида азота на ангиогенез и пролиферативную активность эндотелия микрососудов пищевода.

2. Дать оценку эффективности использования оксида азота в лечебных мероприятиях у больных с рубцовыми стенозами пищевода.
3. Изучить отдаленные результаты комплексного эндоскопического лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода.
4. Разработать лечебно-диагностический алгоритм для больных с рубцовыми стенозами пищевода.

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Доказано, что инсuffляция оксида азота от аппарата «Плазон» на фоне бужирования пищевода ускоряет эпителизацию разрывов слизистой и подслизистой пищевода в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

2. Установлено, что терапия оксидом азота увеличивает продолжительность ремиссии в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ), и тем самым сокращает частоту рецидивов стеноза пищевода в 1,5 раза ( $p = 0,0016$ ), за счет бактерицидного действия оксида азота, улучшения процессов пролиферации эндотелия микрососудов пищевода и ускорения ангиогенеза.

3. Разработан алгоритм эндоскопического лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода, включающий бужирование пищевода по направляющей струне под контролем эндоскопа, и терапию оксидом азота от аппарата «Плазон», которая способствует быстрому восстановлению проходимости пищевода и улучшению регионарной микроциркуляции, что позволяет сократить сроки лечения и клинического выздоровления больных в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенных электронно-микроскопических и иммуногистохимических методов получены данные о патогенетических механизмах терапии оксидом азота, позволяющие обосновать программу лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода.

2. Разработанный алгоритм лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода, расширяет возможность применения немедикаментозных методов лечения, особенно у пациентов, которые неоднократно получали консервативное лечение, и больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией, и может быть

использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений.

3. Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода, и доказано, что разработанные методы позволили добиться сокращения сроков лечения в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), увеличить период ремиссии в 1,9 раза ( $p = 0,002$ ) и уменьшить число рецидивов 1,5 раза ( $p = 0.0016$ ) у 100% больных с длительно существующими стриктурами пищевода.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установлены патогенетические механизмы лечебного действия экзогенного оксида азота на эрозивно-язвенный эзофагит у больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода (повышение митотической активности эндотелиоцитов в 1,5 раза, ускорение образования капилляров и процессов ангиогенеза в грануляционной ткани в 2,8 раза), позволившие сформулировать концепцию комплексной терапии, заключающуюся в том, что NO- терапия, проводимая на фоне бужирования пищевода, позволяет добиться эпителизации эрозий и язв в сроки  $9,8 \pm 2,3$  сут. (в группе без применения оксида азота –  $15,5 \pm 2,9$ ).

2. Доказано, что благодаря разработанной программе комплексного обследования и лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода удалось сократить сроки лечения в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), а также добиться отсутствия раннего и позднего рецидива рубцового стеноза пищевода в последующие 2 года.

### **Личный вклад соискателя**

Соискатель осуществила планирование исследования, разработала адаптированную к дистанционному опросу анкету и осуществила анкетирование пациентов, эффективно применила методы статистической обработки и анализа полученных результатов, неоднократно выполняла бужирование пищевода по струне-проводнику больным с рубцовыми стенозами пищевода. Подготовила публикации по теме выполненной работы.

### **Апробация диссертации**

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол №2 от 3 марта 2014 года).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры эндоскопии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России и врачей эндоскопического отделения ГКБ им. С.П. Боткина 28 апреля 2016 года (Протокол № 4).

Результаты диссертационного исследования представлены на 6-й конференции молодых ученых Российской медицинской академии последипломного образования с международным участием (Москва, 2015г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 работ, 4 из которых в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Подана заявка на изобретение «Способ эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода осложненных эрозивно-язвенным эзофагитом» №2014144063 (получен положительный ответ от 24.06.2016г.).

### **Объем и структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 117 страницах машинописного текста, включают 46 рисунков и 29 таблиц. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 204 источника, из них 134 отечественных и 70 зарубежных.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – «Хирургия. Медицинские науки», и области исследования п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндоскопического отделения городской клинической больницы им. С.П. Боткина (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5). Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре эндоскопии Российской медицинской академии последипломного образования (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2, корп. 1).

Представленная диссертационная работа является исследованием ближайших и отдаленных результатов различных

способов лечения пациентов, применяемых дифференцированно в зависимости от степени стенозирования пищевода.

Область диссертационного исследования включает усовершенствование алгоритма и организационно-тактической модели последовательности диагностических и лечебных подходов у пациентов с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода.

Работа проводилась на базе ГКБ им. С.П.Боткина (главный врач – д.м.н., профессор Шабунин Алексей Васильевич) с участием врачей эндоскопического и хирургического отделений, а также сотрудников клинико-диагностической лаборатории, которых автор благодарит за поддержку и помощь в работе.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В исследование включены пациенты, у которых во время диагностической эзофагоскопии был выявлен рубцовый стеноз пищевода. В научное исследование не включены пациенты, у которых наблюдались следующие состояния: острая фаза нарушения мозгового кровообращения; острая фаза инфаркта миокарда; тяжелые степени сердечно-сосудистой, легочной и смешанной недостаточности; нарушения ритма сердечной деятельности - пароксизмальная брадиаритмия, мерцательная аритмия с мерцанием предсердий или пароксизмы мерцательной аритмии, тяжелые степени поперечной блокады сердца; аневризма аорты или сердца; перитонит; второй – третий триместр беременности.

За период с 2013 по 2015 гг. в ГКБ им. С.П. Боткина поступило 112 больных с диагнозом рубцовый стеноз пищевода. Из них мужчин - 46, женщин – 66 в возрасте от 25 до 92 лет. Рубцовые стенозы пищевода чаще встречались у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ), тогда как после 60 лет рубцовые стенозы пищевода встречались практически с одинаковой частотой у пациентов обоего пола (мужчин-18,8%, женщин-20%).

Причинами возникновения стеноза пищевода являлись химические ожоги – 28 пациентов (25%), либо длительно существующий рефлюкс-эзофагит – 84 больных (75%).

Продолжительность заболевания колебалась от впервые выявленного до 10 лет.

Основной причиной обращения за медицинской помощью



больных с рубцовыми стенозами пищевода являлась дисфагия. Степень дисфагии определяли по шкале Bown (1987): 0 баллов - нормальное глотание; 1 балл - периодические затруднения при прохождении твердой пищи; 2 балла - питание полужидкой пищей; 3 балла - питание только жидкой пищей; 4 балла - невозможность проглотить слюну. У 86 пациентов (76,8%) отмечалась 2-я и 3-я степени дисфагии.

У 83 пациентов (74,1%) выявлена аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Вторичное укорочение пищевода 1-й степени диагностировано у 13 больных (11,6%), 2-й степени – у 9 пациентов (8%) (классификация Каншина Н.Н., 1969).

У 27 больных (24,1%) пептические стенозы пищевода развились после предшествующих операций по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или злокачественной опухоли желудка. Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, хронический холецистит, язвенная болезнь желудка. Лишь у 13 пациентов (11,7%) молодого возраста сопутствующие заболевания отсутствовали.

Рентгенографию органов грудной клетки с применением рентгеноконтрастных препаратов выполнили 98 пациентам (87,5%). При этом определяли нижний уровень рубцового стеноза, степень и протяженность стеноза.

При поступлении всем больным с диагностической и лечебной целью проводили эзофагоскопию, и при возможности эзофагогастродуоденоскопию. Для проведения диагностических и лечебных манипуляций использовали видеоэндоскопы фирмы «Olympus» (Япония): с торцевой оптикой диаметром 9,8 мм и инструментальным каналом 2,8 мм, либо диаметром рабочей части 4,9 мм и диаметром канала 2,0 мм. Выбор того или иного типа эндоскопа зависел от степени сужения просвета пищевода.

Эзофагоскопию 73 пациентам (65,1%) выполняли в эндоскопическом отделении под местной анестезией 10% раствором лидокаина в объеме 4-5 мл, распыляя его в ротовой полости с помощью пульверизатора, тогда как 39 больным (34,9%) - под внутривенным обезболиванием с помощью пропофола в дозировке 1 мг/кг массы тела.

Показаниями к проведению эзофагоскопии под внутривенным обезболиванием являлись: беспокойное поведение пациентов при эндоскопических манипуляциях, повышенный рвотный рефлекс, а также психосоматические заболевания. Однако выполнение эндоскопического вмешательства при сохраненном сознании больного мы считаем предпочтительнее, так как в этом случае возможно ориентироваться на степень болевых ощущений, что уменьшает вероятность возникновения осложнений.

У 74 больных (66%) стенозы локализовались в н/3 пищевода, в с/3 - у 16 пациентов (14,3%) и в/3 - у 16 больных (14,3%), сочетанные (тотальные и субтотальные) выявлены у 5 пациентов (4,5%), в области пищеводно-желудочного анастомоза - у 1-го пациента (0,9%).

Проводили оценку диаметра супрастенического отдела и зоны наибольшего сужения пищевода. Чаще всего встречались вторая и третья степени стеноза (по 41 пациент - 36,6%), реже первая степень - 18 больных (16,1%) и четвертая степень - 12 пациентов (10,7%).

Для оценки степени эрозивного эзофагита использовали Лос-Анджелесскую классификацию (1998) эзофагитов. Выявление эрозий и язв у пациентов с химическими ожогами пищевода было минимальным (3 пациента - 2,7% пребывающих в относительно ранние сроки послеожогового периода (от 1,5 до 4 мес.), тогда как у пациентов с пептическими стриктурами эрозии и язвы пищевода встречались в 10 раз чаще (30 пациентов - 27%) ( $p < 0,05$ ).

У 12 пациентов (13,4%) не удалось пройти за зону стеноза эндоскопом диаметром 4,9 мм, тогда как у 100 больных удалось осмотреть нижележащие отделы вплоть до 12-перстной кишки.

У 107 больных (95,5%) выявлены короткие стриктуры пищевода (до 3см), а протяженные (тотальные и субтотальные) - у 5 пациентов (4,5%).

В зависимости от способов эндоскопического лечения все больные были разделены на две группы.

В первую группу включили 59 больных, которым проводили эндоскопическое лечение, заключающееся лишь в выполнении бужирования пищевода. Вторую группу составили 53 пациента, которым после бужирования для ускорения эпителизации разрывов слизистой оболочки пищевода осуществляли инсуффляцию оксида азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон».

Обе группы были рандомизированы по полу, возрасту и этиологии стеноза.

Для введения бужей использовали направляющие струны-проводники, введение струны осуществляли наиболее безопасным способом - путем проведения ее через канал эндоскопа и далее под визуальным контролем продвигали струну ниже зоны стеноза. Использовали как мягкие витовые проводники с атравматичным дистальным концом, так и более жесткие. Последние применили у 19 больных (17%) при наличии дивертикулов пищевода, извитого хода стриктуры, а также при использовании бужа небольшого диаметра (5-7мм), который не имеет своей достаточной жесткости. Дистальный конец струны направляли к антральному отделу желудка, затем при одновременном погружении струны извлекали эндоскоп.

Для бужирования применялись бужи фирмы «Savary» различных диаметров (5, 7, 9, 11, 12,8, 14, 15) с конусообразным дистальным концом и внутренним каналом для направляющей струны на всем протяжении бужа.

В начале по струне проводили буж небольшого диаметра (диаметр начального бужа зависел от степени сужения просвета пищевода у пациента). При этом тактильно и по прилагаемому к бужу усилию оценивали степень сопротивления тканей введению бужа через зону стеноза: при незначительном или умеренном сопротивлении, а также при отсутствии значительных болевых ощущений у пациента после извлечения очередного бужа, приступали к введению бужа несколько большего диаметра (максимально 15 мм). За один сеанс бужирования использовали от 1 до 3 бужей (количество использованных бужей нарастающего диаметра зависело от выраженности, характера стеноза, степени риска осложнений и индивидуальной переносимости процедуры у больных). Время экспозиции каждого введенного бужа составляло 2 – 3 мин. Сеансы эндоскопической дилатации проводили через день.

Второй группе пациентов после проведенного сеанса бужирования при контрольном осмотре пищевода в биопсийный канал эндоскопа вводили иглу от аппарата «Плазон», по которой оксид азота (NO) подавали в течение одной минуты. Содержание NO в газовом потоке при этом составило 300 ppm. Даже при прекращении курсов эндоскопической дилатации, лечение оксидом азота продолжали проводить через день, всего 6-8 сеансов.

Всем 53 пациентам второй группы выполняли биопсию из краев эрозивных дефектов области стеноза пищевода до применения оксида азота и после через 1, 3, 5, 7 и 9 суток от начала эндоскопического лечения. Использовали метод сканирующей электронной микроскопии биоптатов по Я.Л. Караганову и соавт. (1982). Проводили иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов для определения их пролиферативной активности.

Статистическая обработка полученной информации проводилась с применением методов вариационной статистики: для оценки параметрических показателей применяли критерии Стьюдента, для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни.

Для сравнения распределения показателей в группах применяли критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера для малых выборок. В качестве критерия достоверности различий между группами принято значение  $p < 0,05$ .

Зависимость между показателями определялась с помощью корреляционного анализа Пирсона ( $r$ ) или Спирмена ( $R$ ), при этом считали связь между показателями слабой – при коэффициенте корреляции менее 0,3, умеренной - при коэффициенте корреляции в пределах от 0,3 до 0,7, сильной – более 0,7. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия факторов риска использовали расчет относительного риска (ОР) и доверительный интервал (95% ДИ).

Статистический анализ и обработка данных выполнены с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoftInc., США).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Влияние оксида азота на ангиогенез**

Одной из основных проблем восстановления трофики пищевода в результате развивающихся надрывов слизистой оболочки после бужирования является процесс ангиогенеза, т.е. формирование новых сосудистых образований.

Изучали с помощью методов иммуногистохимии и электронной микроскопии пролиферативную активность эндотелия микрососудов пищевода на биопсийном материале. Препараты изучали на светооптическом уровне. За единицу времени брали одну окрашенную клетку (ОК).

При сканирующей электронной микроскопии было обнаружено, что после первого сеанса бужирования до инсуффляции оксида азота в зоне разрыва слизистой оболочки пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов низкая и составляет не более одной маркированной клетки в поле зрения эндотелиального пласта, т.е. практически полностью отсутствуют клетки, готовые к делению.

При инсуффляции оксида азота в зону разрывов слизистой пищевода после сеанса бужирования, отмечено, что он стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов уже в первые сутки ( $10,97 \pm 1,53$  ОК), а к третьим – пятым суткам количество митотически способных клеток увеличивается и составляет  $31,63 \pm 2,78$  ОК. К седьмым суткам процесс накопления клеточной массы стабилизируется на значениях  $29,91 \pm 2,14$  ОК.

С первых суток от начала заболевания отмечалось увеличение суммарной длины микроциркуляторного русла.

В результате иммуногистохимического исследования было выявлено, что до обработки оксидом азота митотическая активность эпителия в краевых отделах эрозированной слизистой составила  $6,17 \pm 0,4\%$ , а в МЭЛ –  $9,11 \pm 0,79\%$ . После лечения с оксидом азота этот показатель увеличился и составил  $48,2 \pm 0,32\%$  и  $21,34 \pm 0,21\%$  соответственно.

Таким образом, под воздействием оксида азота функциональная активность эндотелиальных клеток значительно возрастает, что в свою очередь положительно сказывается на трофике окружающих тканей и способствует процессам репаративной регенерации.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ БУЖИРОВАНИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА**

По уровню верхнего края стриктуры делили стенозы пищевода на стенозы верхней, средней и нижней трети пищевода. У 74 больных (66%) стенозы локализовались в н/3 пищевода, у 16 (14,3%) – в с/3, у 16 (14,3%) – в в/3, сочетанные (тотальные и субтотальные) стриктуры были выявлены у 5 (4,5%), в области пищеводно-желудочного анастомоза - у 1-го пациента (0,9%).

Проводили оценку диаметра зоны наибольшего сужения пищевода. Количество пациентов со 2-й степенью стеноза в первой и второй группах сопоставимо ( $p=0,875$ ), соответственно 37,3% и 35,9%. В 1-й группе чаще ( $p=0,0216$ , 27 человек – 45,8%, против 14 человек – 26,4%) встречались пациенты со стенозом 3-й степени и

реже – со стенозом 1-й степени ( $p=0,008$ , 8 пациентов – 13,6%, против 10 пациентов – 18,9%). Если при использовании эндоскопа среднего калибра (9,6 мм) удавалось провести его за область стриктуры (12 пациентов - 10,7%), то в дальнейшем оценивалось состояние слизистой оболочки и протяженность стеноза, осмотру также подлежали нижележащие отделы пищевода, желудок и двенадцатиперстная кишка. При невозможности провести через зону стеноза эндоскоп среднего диаметра (100 больных - 89,3%), его заменяли на «ультратонкий» (4,9 мм) эндоскоп.

В большинстве случаев (107 пациентов – 95,5%) стриктуры пищевода были короткие (< 3 см), тогда как протяженные (> 3 см), в том числе тотальные и субтотальные были выявлены у 5 больных (4,5%).

Распределение больных в зависимости от степени выраженности стеноза и протяженности сужения пищевода отображено в Таблице 1.

Таблица 1 – Структура стенотических рубцовых сужений пищевода

Стриктуры пищевода	Выраженность стеноза (степень)				Итого n (%)
	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	
Короткие	18 (16,1)	40 (35,7)	39 (34,8)	10 (8,9)	107 (95,5)
Протяженные	-	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)	5 (4,5)
Всего	18 (16,1)	41 (36,6)	41 (36,6)	12 (10,7)	112 (100)

Как видно из Таблицы 1, чаще всего встречались короткие стриктуры со II и III степенями сужения – у 79 больных (70,5%,  $p<0,005$ ).

Выявлена обратная умеренная зависимость между степенью стеноза пищевода и количеством бужей, использованных за 1 сеанс дилатации пищевода ( $r=-0,665$   $p<0,001$ ).

Количество сеансов бужирования колебалось от 2 до 9, что зависело от степени стеноза и раскрытия просвета пищевода. Чем сильнее выраженность стеноза, тем больше требуется сеансов дилатации (для достижения положительных результатов лечения) ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ).

Хорошим результатом лечения считали расширение просвета пищевода в области суженного участка до 14-15 мм,

удовлетворительным результатом - от 10 до 14 мм, неудовлетворительным результатом – до 8-9 мм.

Хорошие и удовлетворительные результаты были достигнуты с сопоставимой частотой у мужчин и у женщин и составили 48 (42,9%) и 50 (44,6%) ( $p>0,05$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты бужирования в зависимости от пола пациентов – n (%)

Результаты бужирования	мужчины	женщины	р критерий Хи-квадрат	Всего
Хорошие	27 (24,1)	32 (28,6)	0,300	59 (52,7)
Удовлетворительные	21 (18,7)	18 (16,1)	0,760	39 (34,8)
Неудовлетворительные	6 (5,4)	8 (7,1)	0,184	14(12,5)

Проведен анализ зависимости результатов бужирования от этиологии стеноза (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты бужирования пищевода в зависимости от этиологии стеноза – n (%)

Результаты бужирования	Ожоговый стеноз	Пептический стеноз	р критерий Хи-квадрат
Хорошие	8 (28,6)	51 (60,7)	0,0032
Удовлетворительные	9 (32,1)	30 (35,7)	0,7312
Неудовлетворительные	11 (39,3)	3 (3,6)	<0,0001
Всего	28 (100)	84 (100)	

Как видно из Таблицы 3, хорошие результаты значительно чаще достигаются при пептических стенозах. Послеожоговые стриктуры хуже поддаются лечению, это связано с тем, что при химических ожогах пищевода формируются более грубые рубцы.

В дальнейшем были проанализированы сроки эпителизации разрывов слизистой у всех пациентов после проведенных курсов дилатации, на основании данных контрольных эзофагоскопий, проводимых через 1 день (Рисунки 1, 2).

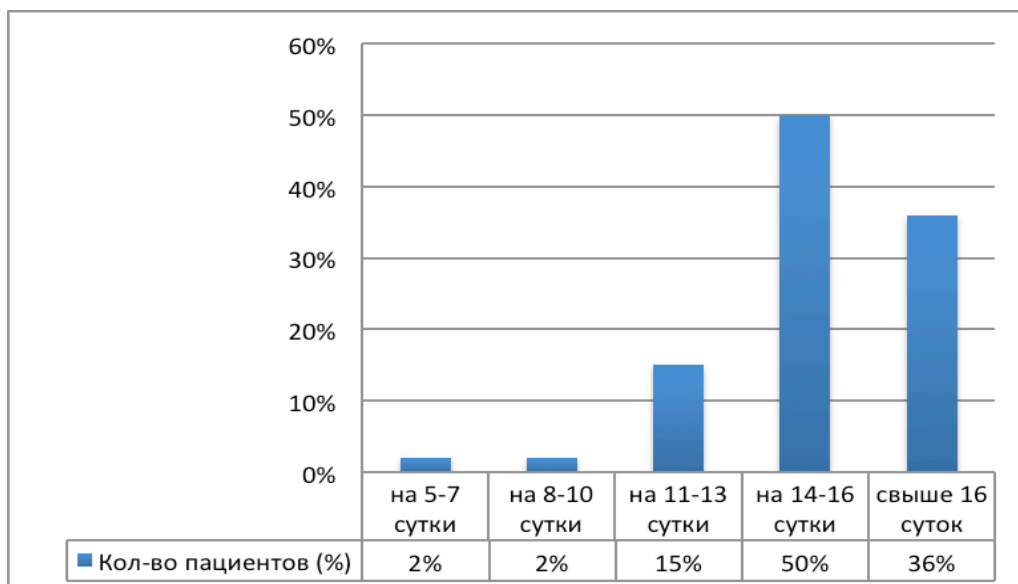


Рисунок 1 – Сроки эпителизации ассоциированных с бужированием повреждений слизистой пищевода (1-я группа)

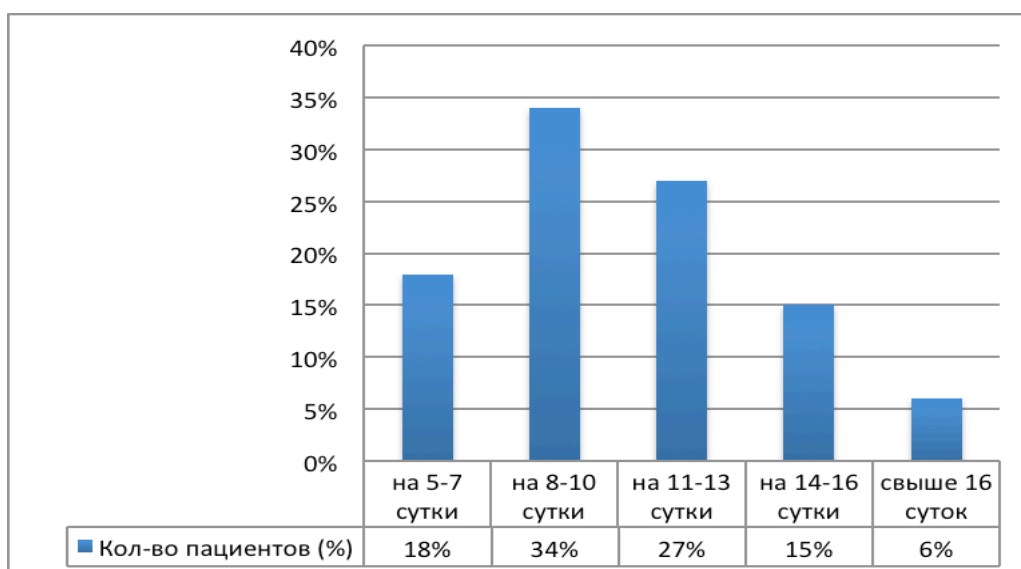


Рисунок 2 – Сроки эпителизации ассоциированных с бужированием повреждений слизистой пищевода (2-я группа)

Было выявлено, что в 1-й группе больных сроки эпителизации слизистой пищевода в среднем составили  $15,5 \pm 2,9$  сут. Во 2-й группе эпителизация разрывов в области стенозов происходила в среднем на  $9,8 \pm 2,3$  сут.

Статистически значимых различий в скорости эпителизации поврежденных участков слизистой при разной этиологии стеноза в 1-й группе не выявлено ( $p = 0,1821$ ), тогда как во 2-й группе эта зависимость обнаружилась в пользу пептических стриктур ( $p=0,008$ ) (Таблица 4).



Таблица 4 – Сроки эпителизации слизистой пищевода в зависимости от этиологии стеноза

Этиология стеноза	Средняя продолжительность эпителизации, М±σ сут.		
	1 группа n=59	2 группа n=53	Р (критерий Манна-Уитни)
Химический ожог	14,6±3,1	8,0±1,4	<b>&lt;0,001</b>
Рефлюкс-эзофагит	15,7±2,9	10,3±2,4	<b>&lt;0,001</b>

Таким образом, оксид азота ускоряет процесс эпителизации разрывов слизистой пищевода в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

Зависимость эпителизации дефектов от степеней стеноза не выявлена ни в 1-й ( $p = 0,85$ ), ни во 2-й группах ( $p = 0,75$ ).

В ходе исследования обнаружено, что в момент инсuffляции оксида азота прицельно в область повреждения слизистой после завершения сеанса бужирования, отмечалась остановка кровотечения, области разрывов приобретали багрово-серый цвет, визуально подчеркивался рельеф поверхности слизистой оболочки.

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Анализировали факторы влияющие на частоту возникновения ранних рестенозов в каждой группе за период с 2013 по 2015гг., среди пациентов ( $n = 98$ , 87,5%), у которых были получены хорошие и удовлетворительные результаты лечения стенозов пищевода. Ранние рецидивы стеноза (до 6мес.) чаще встречались в первой группе (18 больных - 36,7%), и реже у пациентов второй группы (10 больных - 20,4%), таким образом выявлена тенденция к уменьшению числа ранних рестенозов во 2-й группе ( $p = 0,0736$ ).

Выявлено, что в обеих группах риск развития раннего рестеноза в 4,5 раза выше у лиц до 50 лет по сравнению с более старшим возрастом (OR = 4,58 95% д.и. 1,89-11,12). Это связано с тем, что пациенты до 50 лет имеют хорошую секреторную активность и воздействие патологического рефлюкса желудочного содержимого на слизистую пищевода вызывает рецидив заболевания. Также это подтверждается наличием связи развития раннего рецидива стриктур и наличия изжоги в обеих группах, и она статистически достоверна для 1-й ( $p = 0.00026$ ) и 2-й групп ( $p = 0.00018$ ) (Рисунки 3, 4).



Рисунок 3 – Наличие изжоги в зависимости от возраста больных (1-я группа)



Рисунок 4 – Наличие изжоги в зависимости от возраста больных (2-я группа)

Как видно из Рисунков 3 и 4, изжога после проведенного курса бужирования в 1-й группе больных беспокоила 18 пациентов (62,1%) в возрасте до 50 лет, тогда как всего у 3 больных (13%) в возрасте старше 50 лет. У пациентов 2-й группы: изжога беспокоила 8 больных (36,4%) в возрасте до 50 лет и 2 пациентов (31%) в возрасте старше 50 лет.

Из 18 пациентов 1-й группы, у которых развился ранний рестеноз, у 15 больных (83,3%) имела место изжога, тогда как 9 пациентов 2-й группы из 10 (90%), у которых развились ранние рестенозы, отмечали изжогу (Таблица 5).

Таблица 5 - Наличие изжоги и ранние симптомы рецидива стеноза

Изжога после эндоскопического лечения	Ранний рецидив стеноза n (%)			
	1 группа пациентов		2 группа пациентов	
	есть	нет	есть	нет
есть	15 (30,6)	6 (12,2)	9 (18,4)	8(16,4)
нет	3 (6,1)	25 (51)	1 (2)	31(63,2)
Итого	18 (36,7)	31 (63,3)	10 (20,4)	39 (79,6)

Таким образом, определена связь между ранним рецидивом стеноза и наличием изжоги в обеих группах больных, и она статистически достоверна для 1-й ( $p=0.00026$ ) и 2-й групп ( $p=0.00018$ ). В обеих группах продолжительность заболевания не влияла на развитие ранних рестенозов ( $p= 0,1410$ ,  $R=0,019$ ).

Среди пациентов 1-й и 2-й групп с ранними рестенозами чаще всего степень стеноза была 3-й и 4-й (19 пациентов – 68%), однако степень стеноза не влияет на риск развития ранних рестенозов у пациентов обеих групп ( $p=0.998$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 - Ранние рецидивы стеноза в зависимости от степени стеноза и способа лечения

Группа	Степень стеноза пищевода n (%)				Всего n (%)
	I	II	III	IV	
1-я группа	2	4	7	5	18 (64,3%)
2-я группа	1	2	4	3	10 (35,7%)
Итого	3 (10,6%)	6 (21,4%)	11 (39,3%)	8 (28,7%)	28 (100%)

Из 1-й и 2-й групп было выбрано по 17 пациентов с продолжительностью заболевания от 5 до 10 лет. Проведен анализ частоты рецидивов стеноза не только ранних, но и поздних рестенозов у данных групп больных с 2011 до 2015гг.

В 1-й группе общее количество рестенозов составило 119 (в среднем на 1 человека –  $7,0\pm 1,6$  рецидива стеноза), тогда как во 2-й группе – 89 (в среднем на 1 человека –  $5,2\pm 1,1$  рецидива стеноза), получены различия ( $p=0,0016$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 – Среднее количество курсов бужирования в обеих группах

Группа	Год					
	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
1-ая группа, M±σ	0,9±0,7	1,7±0,9	1,4±0,9	1,1±0,9	1,8±0,8	6,9±2,6
2-ая группа, M±σ	1,2±0,9	1,8±0,8	1,0±0,7	0,8±0,7	0,5±0,4	5,2±2,1

Установлено, что за пятилетний срок наблюдения у пациентов, которым проводили сеансы NO-терапии, в целом существенно сократилось количество рецидивов стеноза ( $p=0.0016$ ). В первой группе однако выявлено увеличение числа рецидивов стеноза к концу наблюдений ( $p=0.0016$ ).

Продолжительность ремиссии у 1-й группы больных была от 3 до 12 месяцев, в среднем  $7,3\pm 0,4$  мес. У 2-й группы пациентов период ремиссии заболевания был от 3 до 19 месяцев, в среднем –  $13,7\pm 0,6$  мес. Таким образом, применение оксида азота в комплексное лечение рубцовых стенозов пищевода увеличивает продолжительность периода ремиссии в 1,9 раза ( $p=0.002$ ).

На фоне NO-терапии формировались более нежные рубцы на местах разрывов слизистой пищевода.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне комплексной терапии с включением оксида азота, эрозии и язвы, образовавшиеся в ходе бужирования, эпителизируются быстрее, без образования грубых рубцов. Это обеспечивает стойкий результат лечения, сокращает количество рецидивов стенозов в 1,5 раза ( $p=0.0016$ ) и соответственно улучшает качество жизни пациентов с рубцовыми стенозами пищевода.

Усовершенствованный метод эндоскопической дилатации не требует дорогостоящих расходных материалов, так как для его применения необходимы бужи фирмы Savary и аппарат «Плазон» для подачи оксида азота в пищевод.

Таким образом, у больных со стриктурой пищевода, отягощенной эрозивно-язвенным эзофагитом, целесообразно включать в комплексную терапию экзогенный оксид азота.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлены патогенетические механизмы лечебного действия экзогенного оксида азота на эрозивно-язвенный эзофагит у больных с рубцовым стенозом пищевода (повышение митотической активности эндотелиоцитов в 1,5 раза, ускорение образования капилляров и процессов ангиогенеза в грануляционной ткани в 2,8 раза), позволившие сформулировать концепцию комплексной терапии, заключающуюся в том, что терапия оксидом азота, проводимая на фоне бужирования пищевода, способствует увеличению продолжительности ремиссии в 1,9 раза.

2. Доказано, что на фоне применения оксида азота наблюдается ускорение эпителизации разрывов слизистой и подслизистой пищевода в 1,6 раза.

3. Установлено, что риск развития раннего рестеноза в 4,5 раза выше у лиц до 50 лет по сравнению с более старшим возрастом, а также доказано, что у пациентов, которым проводили сеансы NO-терапии в 1,5 раза сократилось количество поздних рецидивов стеноза.

4. Разработан алгоритм эндоскопического лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода, включающий бужирование пищевода по направляющей струне под контролем эндоскопа, и терапию оксидом азота от аппарата «Плазон», которая способствует быстрому восстановлению проходимости пищевода и улучшению регионарной микроциркуляции, что позволяет сократить сроки лечения и клинического выздоровления больных в 1,6 раза.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для ускорения процессов эпителизации эрозий и язв (образовавшихся в результате бужирования пищевода), уменьшения частоты ранних и поздних рецидивов стеноза и увеличения продолжительности периодов ремиссии рекомендуется включить в комплексное лечение больных с рубцовыми стенозами пищевода введение после бужирования экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» с содержанием его в газовом потоке 300 ppm, воздействуя на эрозивно-язвенную поверхность в течение одной минуты, 6-8 сеансов на курс лечения, проводимых через один день.

2. Больным с рубцовыми стенозами пищевода рекомендуется применять наиболее безопасный способ бужирования пищевода по направляющей струне-проводнику, которую проводят через канал

эндоскопа и под визуальным контролем продвигают ниже зоны стеноза. Можно использовать как мягкие витовые проводники с атравматичным дистальным концом, так и более жесткие (при наличии дивертикулов пищевода, извитого хода стриктуры, при использовании бужа небольшого диаметра (5-7мм).

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

**I. В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Кудзоева А.А. Влияние оксида азота на ангиогенез / Н.Е. Чернеховская, А.А. Шишло, А.А. Чомаева, А.В. Поваляев, А.А. Кудзоева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. - №2. – С. 179-180.
2. Кудзоева А.А. Влияние оксида азота на микроциркуляцию при лечении эрозивно-язвенных желудочных кровотечений/ А.В. Поваляев, А.А. Кудзоева // Лазерная медицина. – 2014. - №4. - С. 27.
3. Кудзоева А.А. Оксид азота в комплексном лечении больных с рубцовыми стриктурами пищевода / Т.К. Дубинская, А.В. Волова, А.А. Кудзоева, Г.А. Ляшенко // Лазерная медицина. – 2014. - №4. - С. 28.
4. Кудзоева А.А. Лечебно-диагностический алгоритм лечения при пищеводе Барретта / Н.Е. Чернеховская, А.В. Поваляев, Г.А. Ляшенко, А.А. Кудзоева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. - №10. – С.13 – 17.

**II. В других изданиях:**

5. Кудзоева А.А. Влияние оксида азота на микроциркуляцию у больных с рубцовыми стриктурами пищевода / А.А. Кудзоева // Сборник материалов 2-ой межрегионарной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. – Ставрополь, 2014. – С. 335-338.
6. Кудзоева А.А. Эндоскопическое лечение рубцовых стриктур пищевода / А.А.Кудзоева // Сборник статей V ежегодной научно-практической конференции молодых ученых РМАПО. – М. 2014. – С.256-266.
7. Кудзоева А.А. Влияние оксида азота на эпителизацию слизистой после эндоскопической дилатации рубцовых стенозов пищевода / А.А.Кудзоева // Сборник статей VI ежегодной международной научно-практической конференции молодых ученых РМАПО. – М. 2015. – С.182-183.