

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
«Российская медицинская академия последипломного  
образования» Министерства здравоохранения Российской  
федерации**

*На правах рукописи*

Кудзоева Алина Ахсарбековна

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

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Н. Е. Чернеховская

Москва – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Анатомо-физиологические и топографические особенности строения пищевода .....	10
1.2. Основные аспекты этиологии, патогенеза и клиники рубцовых стенозов пищевода .....	12
1.2.1. Рубцовые стенозы, связанные с рефлюкс-эзофагитом .....	12
1.2.2. Рубцовые стенозы, не связанные с рефлюкс-эзофагитом .....	14
1.3. Диагностика и основные методы лечения рубцовых стенозов пищевода .....	16
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ .....	28
2.1. Клиническая характеристика больных .....	28
2.2. Методы диагностики и лечения .....	33
2.2.1 Рентгенография органов грудной клетки .....	33
2.2.2. Эзофагоскопия .....	33
2.3. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия .....	35
2.3.1. Бужирование пищевода .....	36
2.3.2. Применение НО-терапии .....	40
2.3.3. Биопсия .....	41
2.4. Статистическая обработка материала .....	42
Глава 3. ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ПРОЦЕССЫ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОМ ЭЗОФАГИТЕ .....	43
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	51
4.1. Эндоскопическая картина у больных с рубцовыми стенозами пищевода .....	51
4.2. Результаты бужирования стриктур пищевода .....	57
4.2.1 Непосредственные результаты лечения больных 1-й группы .....	61
4.2.2. Непосредственные результаты лечения больных 2-й группы .....	65
Глава 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РУБЦОВЫМИ СТЕНОЗАМИ ПИЩЕВОДА .....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	87
ВЫВОДЫ .....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	97

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

Рубцовые стенозы пищевода остаются одной из наиболее частых причин дисфагии у взрослых и детей [3; 63; 92] и занимают второе место среди заболеваний этого органа [65; 84; 102; 120; 163]. В России рубцовые стенозы пищевода встречаются у 10 % взрослого населения и эти цифры не имеют тенденции к уменьшению [6; 12]. Наиболее частыми причинами рубцовых стриктур пищевода являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и химические ожоги пищевода [18; 64; 178]. Такая высокая распространенность заболевания обусловлена значительным увеличением использования в быту препаратов бытовой химии, содержащих кислоты и щелочи, а также распространенностью рефлюкс-эзофагита среди больных с кислотозависимыми заболеваниями [6; 55].

В связи с широким внедрением эндоскопических методов в клиническую практику, значительно улучшилась диагностика стенозов пищевода [32; 102; 114]. Однако, несмотря на успехи хирургии и эндоскопии в диагностике и 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 [9; 12; 107; 138].

Известны различные способы эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода [32; 40; 175]. Одним из них является пневмогидравлическая дилатация зоны сужения расширяющимся баллоном, в который под давлением нагнетают воздух или жидкость. Однако данный способ имеет несколько недостатков. Для того чтобы осуществить расширение просвета баллон проводят в зону суженного участка пищевода, что сопряжено с высоким риском перфорации пищевода, особенно если протяженность стриктуры более 1 см с узким и извитым ходом, а также при выраженном супрастенотическом

расширении. В таком случае установка баллона в пищевод грозит серьезными осложнениями [179].

Известен способ лечения рубцовых стенозов пищевода, который заключается в проведении через зону сужения бужей-бусинок (олив) продолговатой формы с помощью назогастральной нити. Этот метод лечения является травматичным, так как первые сеансы бужирования сопровождаются высоким риском разрыва пищевода. Это связано с тем, что торцевая часть оливы имеет тупую закругленную форму, которой упирается в суженное отверстие стеноза и не раздвигает его, а смещает вышерасположенные стенки пищевода за оливой и тем самым растягивая их. Перерастяжение стенок пищевода может приводить к его разрыву [76].

К методам оказания первой помощи пациентам с рубцовыми стриктурами пищевода относится бужирование [118]. Основой любого бужирования является механическое растяжение зоны стеноза за счет передачи давления с проксимального конца бужа на дистальный. При этом превалирует продольное направление силы, растягивающей пищевод в длину, и скарификация слизистой оболочки. Кроме того, бывает сложно рассчитать величину давления на буж, так как при плотных стриктурах ткани часто не растягиваются, а при рыхлых – возникают глубокие разрывы слизистой и подслизистой оболочек пищевода. В связи с этим, процессы регенерации ткани в месте разрыва значительно снижены. Главным недостатком методики являются частые рецидивы стеноза [7; 34; 152], т. к. бужирование приводит к надрывам слизистого и подслизистого слоев в области стенозированного участка пищевода, а процесс заживления тканей в этой области достаточно длительный и сопровождается образованием нового грубого рубца [100; 102].

Применяется также методика рассечения рубцовой ткани и расширение зоны стеноза под контролем эндоскопа [120]. Однако рассечение рубцово-измененных стенок пищевода с помощью этой методики может применяться только как дополнительный способ эндоскопической дилатации, если в рубцовый процесс вовлечена преимущественно одна стенка пищевода и протяженность

суженного участка пищевода не более 1 см. Недостатком метода также можно считать его травматичность и возможность развития осложнений. Одним из тяжелых осложнений является кровотечение, которое встречается в 1,3 % случаев [24; 31; 131; 151; 189; 201]. Опыт применения электрорассечения рубцов в сочетании с дилатацией свидетельствует о том, что в течение 15–20 дней формируется новый рубец [61].

Аналогом предыдущего способа является рассечение рубцовых стриктур с помощью аргоно-плазменной коагуляции. Этот способ является хорошей альтернативой при лечении резистентных анастомотических стриктур пищевода и колец Schatzki. Однако инцизионная терапия не эффективна в лечении больных с протяженными стриктурами пищевода [41].

Для размягчения рубцовой ткани в зоне стеноза пищевода используют инъекции кортикостероидов [173; 174]. Было установлено, что данное сочетание методов повышает эффективность дилатации [137]. Однако такая процедура не эффективна при протяженных стриктурах. Есть мнение, что терапия гормональными препаратами вызывает задержку образования защитного барьера и снижает сопротивляемость организма к инфекциям, а также приводит к гипоцинкемии, тогда как ионы цинка играют решающую роль в угнетении воспалительной реакции и стабилизации биологических мембран [145; 158].

За последние 10–15 лет созданы новые виды медицинского оборудования, которые дали возможность повысить эффективность местного лечения ран [147]. 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 [195; 198]. Один из таких приборов – аппарат «Плазон», являющийся плазменным скальпелем-коагулятором и универсальным источником оксида азота из окружающего воздуха. По данным литературы, известно широкое применение аппарата «Плазон» в хирургической практике для местного лечения гнойных ран.

Однако до настоящего времени в литературе имеются лишь единичные сообщения, посвященные лечению эрозивно-язвенных процессов желудочно-

кишечного тракта с помощью аппарата «Плазон» [128]. Применительно к лечению рубцовых стенотических стриктур пищевода сведения о применении квантовых плазменных технологий в доступной литературе нами не обнаружены. Декларируемые возможности аппарата «Плазон» аргументируют необходимость изучения влияния куративных эффектов последнего на результаты малоинвазивного местного лечения рубцовых стенозов пищевода.

### **Степень разработанности темы.**

Лечение больных с рубцовыми стенозами пищевода остается одной из сложнейших проблем хирургии. Как видно из данных литературы [34; 41; 111; 170] до настоящего времени не существует эффективного способа местного лечения, способствующего длительной ремиссии, оказывающего профилактическое действие на развитие рубцового стеноза пищевода и улучшающего качество жизни больных.

Анализ состояния проблемы лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода свидетельствует о том, что в настоящее время для этих пациентов нет лечебного алгоритма, включающего использование хирургических, эндоскопических, медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, которые бы позволили добиться сокращения количества рецидивов стеноза, увеличения продолжительности ремиссии заболевания и тем самым улучшения качества жизни пациентов. Это 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 исследования.**

1. Доказано, что инсуффляция 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.**

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

Разработанный алгоритм лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода, расширяет возможность применения

немедикаментозных методов лечения, особенно у пациентов, которые неоднократно получали консервативное лечение, а также у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией, и может быть использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений.

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 1-й группе –  $15,5 \pm 2,9$ ).

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.

#### **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».

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, которых автор благодарит за поддержку и помощь в работе.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Анатомо-физиологические и топографические особенности строения пищевода

Пищевод, *oesophagus*, – это часть пищеварительного канала, соединяющая глотку с желудком. Пищевод имеет длину 20–24 см. Он начинается приблизительно на расстоянии 14–16 см от зубного ряда [14; 80].

Выделяют 3 отдела пищевода: шейный, грудной и брюшной.

Шейный отдел (*pars cervicalis*), длиной 5–6 см, располагается на высоте VII шейного позвонка и заканчивается на уровне II грудного позвонка. Топографическая особенность пищевода в этой области заключается в том, что он располагается несколько левее средней линии шеи, сзади соприкасается с предпозвоночной фасцией, спереди – с трахеей, с боков к нему прилежат возвратные нервы, общие сонные артерии, слева – левая доля щитовидной железы [79; 109].

Грудной отдел пищевода (*pars thoracica*), имеет длину 17–19 см, расположен в заднем средостении сначала между трахеей и позвоночником, а затем между сердцем и грудной частью нисходящей аорты, которая отесняет его немного влево в нижнегрудном отделе. Грудной отдел располагается от II до X грудного позвонка. От грудных позвонков пищевод отделен рыхлой клетчаткой, в которой расположены грудной проток, непарная вена, правые межреберные артерии и конечный отдел полунепарной вены [97; 129].

Грудная часть пищевода задней поверхностью прилежит к позвоночнику, а верхняя треть передней поверхности – к задней, перепончатой стенке трахеи. На уровне IV-V позвонков пищевод передней поверхностью прилежит к дуге аорты, а ниже примыкает к задней поверхности левого бронха, соединяясь с ним при помощи слабо развитой бронхопищеводной мышцы, *m.bronchoesophageus*. В нижней трети пищевод прилежит к участку перикарда, соответствующего левому

предсердию и левому желудочку, и, направляясь вниз, спирально огибает аорту, переходя в брюшной отдел [14; 79; 140].

Брюшной отдел пищевода (*pars abdominalis*) короткий (2 см) и переходит в кардиальную часть желудка. Он покрыт брюшиной по бокам и спереди. Спереди и справа он соприкасаются с печенью, слева – со сводом желудка, а иногда с верхним полюсом селезенки [28; 80; 156].

Характерной особенностью формы пищевода является наличие фронтальных и сагиттальных изгибов. Изгибы пищевода в сагиттальной плоскости возникают в процессе внутриутробного развития, в связи с появлением физиологических искривлений позвоночника и соответствуют изгибам позвоночника. Фронтальные изгибы обусловлены взаиморасположением прилежащих к пищеводу органов шеи и груди [97; 148].

Несмотря на сращение пищевода с окружающими тканями и органами, он довольно подвижен как в продольном, так и в поперечном направлении, кроме области пищеводно-желудочного перехода, где фиксирован фасциальной пластинкой (мембрана Лаймера – Бертелли) к ножкам диафрагмы [80; 204].

Просвет пищевода неодинаков. Различают три сужения. Первое сужение находится на месте перехода глотки в пищевод, второе – в области проекции дуги аорты, и третье – в месте прохождения через пищеводное отверстие диафрагмы [129].

В норме пищевод не обладает спонтанной перистальтической активностью, только при акте глотания запускается перистальтическая волна. Глотание приводит сначала к падению внутрипросветного давления в области верхнего пищеводного сфинктера с 80 до 0 мм рт. ст., затем происходит сильное сокращение. Перистальтика проходит по всему пищеводу: сокращение кольцевых мышц выше и расслабление нижнего пищеводного сфинктера с одновременным укорочением пищевода за счет сокращения его продольной мускулатуры [14].

## **1.2. Основные аспекты этиологии, патогенеза и клиники рубцовых стенозов пищевода**

Несмотря на большое количество работ, посвященных лечению рубцовых стриктур пищевода, данная патология остается по-прежнему в центре внимания специалистов всего мира [35; 56; 76; 161; 169; 197]. Это связано с тем, что количество пациентов с рубцовыми стенозами пищевода за последние десятилетия имеет тенденцию к увеличению [6; 31; 130; 170].

Причинами возникновения доброкачественных рубцовых стенозов пищевода чаще всего являются химические ожоги и длительно существующий рефлюкс-эзофагит [2; 33; 34; 76; 139; 202]. Реже рубцовые стенозы пищевода возникают вследствие лучевой терапии, склерозирования варикозно-расширенных вен пищевода, длительного применения некоторых лекарственных препаратов, перенесенных инфекционных болезней, микозов пищевода и заболеваний соединительной ткани [107; 170; 182].

Выделяют две группы рубцовых стенозов пищевода:

- 1) связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом;
- 2) не связанные с рефлюксом.

### **1.2.1. Рубцовые стенозы, связанные с рефлюкс-эзофагитом**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным поступлением желудочного содержимого в пищевод [55; 77; 84; 198].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является одной из причин развития пептической стриктуры пищевода. В ее основе лежат: недостаточность замыкательной функции НПС, нарушенные пищеводного клиренса и замедленное опорожнение желудка и проксимальной части тонкой кишки [3; 56; 86; 88].

К причинам несостоятельности НПС относятся:

- 1) механическая несостоятельность НПС;
- 2) снижение давления НПС;

- 3) укорочение абдоминальной части НПС;
- 4) уменьшение общей длины НПС;
- 5) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы;
- 6) переходящая релаксация НПС;
- 7) атрофия мышц НПС (склеродермия) [4; 15; 42; 87].

Средние показатели давления НПС являются более низкими у больных с пептическими стриктурами пищевода по сравнению со здоровыми людьми или больными с умеренными проявлениями рефлюксной болезни [46; 59; 125; 167]. Среднее давление НПС у пациентов с пептическими стриктурами пищевода обычно составляет 4,9 мм рт. ст. и не превышает 8 мм рт. ст. [4; 39; 86].

Пищеводный клиренс включает в себя [86; 122]:

- нормальную эзофагеальную перистальтику;
- нормальную секреторную функцию слюнных желез (пищевод непрерывно очищается за счет глотания слюны, в сутки здоровый человек проглатывает до 1,5 л слюны, которая содержит слизь и имеет нейтральную реакцию);
- прием пищи и жидкости (при этом также происходит процесс очищения пищевода);
- нормальную функцию желез подслизистого слоя пищевода;
- силу тяжести (очищение пищевода улучшается в вертикальном положении).

При гастроэзофагеальном рефлюксе отмечается длительный контакт агрессивных факторов желудочного и кишечного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, снижение активности пищеводного клиренса и удлинение его времени [64; 69; 91; 125; 142].

Пептические стенозы обычно возникают в нижней трети пищевода, выше уровня перехода многослойного плоского эпителия органа в цилиндрический кардиальный эпителий. Однако развитие сужения возможно также в верхней и средней части пищевода, это обусловлено затеканием сюда желудочного содержимого в ночное время и его длительной экспозицией здесь [22; 51; 73; 159].

Патогенез формирования пептических стриктур пищевода с позиции современных знаний представляется следующим образом. На первом этапе происходит повреждение росткового слоя плоского эпителия. Этот процесс влечет за собой формирование грануляционной ткани в очагах изъязвлений, индуцирующих механизмы фибриногенеза. В дальнейшем в стенке пищевода развивается соединительная ткань. При тяжелом течении ГЭРБ в деструктивно-воспалительный процесс вовлекаются мышечный слой и адвентиция пищевода, окружающая орган клетчатка. Совокупность перечисленных факторов неизбежно приводит к морфологическим и функциональным изменениям: уменьшается просвет пищевода, снижается эластичность его стенки, нарушается моторика [63; 111; 152].

### **1.2.2. Рубцовые стенозы, не связанные с рефлюкс-эзофагитом**

Ожоги по частоте занимают первое место среди болезней пищевода у детей и второе – у взрослых. У 80 % взрослых и 10 % детей в результате ожога развиваются рубцовые стриктуры [6; 9; 40; 60; 101; 105; 108].

Ожоги пищевода бывают химические, термические и лучевые. Наиболее частыми являются химические ожоги [18; 52; 103; 132; 144; 188; 194], возникающие либо вследствие случайного приема агрессивных химических веществ, либо в результате их приема с суицидальной целью.

Степень повреждений пищевода при ожоге зависит от количества и качества принятого едкого вещества [4; 48; 146].

В течение патоморфологических изменений стенки пищевода при ожогах различают три периода [26; 95; 100]:

1. Период острого коррозивного эзофагита (длительность около 1–1,5 недель). Этот период можно разделить на три стадии [94; 101; 147]:
  - контакт едких веществ со слизистой оболочкой (до нескольких часов), основной процесс – альтерация;

- острое воспаление. Продолжительность – от нескольких часов до 4-5 суток, характеризуется выраженными процессами альтерации и экссудации;
- отторжение некротических масс и образование изъязвлений. Начало периода с 7–10 дня, продолжение – до 15 дней после ожога. Завершаются процессы альтерации.

2. Период язв и грануляций или хронического эзофагита (продолжительность от 1,5 до 4 месяцев) – дефекты слизистой оболочки замещаются грануляционной тканью. Данный период характерен для ожогов II и III степени.

3. Период формирования рубцового сужения пищевода (длится 2-3 года).

При микроскопическом исследовании зона стеноза представлена рубцовой тканью с большими пластами коллагеновых волокон. Возникновение укорочения пищевода связано с тем, что вследствие продольной контрактуры рубца, развивается деформация и стенозирование органа. Это в свою очередь ведет к смещению в средостение пищеводно-желудочного соединения. Все это приводит к нарушению замыкательного механизма НПС и, как следствие, к возникновению рефлюкс-эзофагита. Эти два фактора (стенотическое изменение пищевода и рефлюкс-эзофагит) протекают по принципу взаимного отягощения и снижают шансы на успех консервативного лечения [52; 102; 135; 157; 173].

Возникновение пептических стриктур также возможно вследствие длительного приема внутрь некоторых лекарственных препаратов (доксциклина, хлорида кальция, нестероидных противовоспалительных средств, аскорбиновой кислоты, сульфата железа и др.) [49; 103].

Основные клинические проявления стенозов пищевода – дисфагия различной степени выраженности, потеря массы тела и боли за грудиной [52; 72; 106; 179].

При выраженной, длительно существующей рубцовой стриктуре возможна задержка пищи в пищеводе и ее разложение. Это приводит к развитию супрастенического расширения, и как следствие присоединению застойного

эзофагита, а затем и периэзофагита. Появляются (или усиливаются) изжога, отрыжка, гиперсаливация. Периодически возникает регургитация, заброс непереваренной пищи в трахеобронхиальное дерево, что приводит к появлению кашля, удушья, а затем и аспирационной пневмонии [48; 168].

### **1.3. Диагностика и основные методы лечения рубцовых стенозов пищевода**

Выбор тактики лечения больных с рубцовыми стриктурами пищевода зависит от точности диагностики данной патологии.

К методам диагностики рубцовых стенозов пищевода относят эндоскопию и рентгенографию. Эти два метода являются взаимодополняющими. Первоначально рекомендовано проведение обзорного рентгеновского исследования органов грудной клетки, а при необходимости и брюшной полости [52; 81; 120; 140; 141].

Рентгенологическое исследование с бариевой взвесью или водорастворимым контрастным веществом позволяет определить местоположение, диаметр и длину сужения пищевода и служит ориентиром для выполнения эндоскопического исследования, помогает выбрать способ дилатации стриктуры [5; 32; 65; 114].

Эзофагоскопия – основной и важнейший метод диагностики рубцовых стенозов пищевода: он позволяет определить степень, локализацию и этиологию сужения. Во время эзофагоскопии можно также визуализировать вовлеченность в рубцовый процесс глотки и устья пищевода. Это имеет важное значение при стенозах двойной или множественной локализации, когда ведущим в клинической и рентгенологической картине является нижележащее поражение [29; 45; 62; 67; 119; 165].

Выделяют 4 степени стеноза пищевода, основанные на эндоскопических данных [31; 180]:



I степень – диаметр просвета пищевода в зоне стриктуры 9–10 мм, удается провести через зону сужения гастроинтестинальный эндоскоп среднего калибра (9,6 мм);

II степень – диаметр просвета 6–8 мм, удается провести через стриктуру бронхоскоп;

III степень – диаметр просвета в зоне сужения 3–5 мм, удается провести через область стеноза ультратонкий эндоскоп (5 мм);

IV степень – диаметр просвета в зоне стриктуры менее 3 мм, не удается провести за зону стеноза даже ультратонкий эндоскоп (Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А. Стриктуры пищевода: лечебная стратегия. Эндоскопические методы лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 5. С. 75–78).

Лечению данной патологии было посвящено большое количество работ в различных странах. Основными нехирургическими методами лечения рубцовых стенозов пищевода долгие годы являются бужирование и баллонная дилатация [75; 78; 92; 104; 171; 190].

Показаниями к применению эндоскопических методов лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода являются [7; 8; 35; 94; 112; 136; 175; 181]:

- стеноз пищевода III-IV степени;
- высокая локализация верхнего края сужения (глотка, глоточно-пищеводный переход, верхняя треть пищевода);
- эксцентричное расположение входа в стриктуру;
- деформация супрастенотического отдела пищевода;
- стриктуры пищеводных анастомозов любой локализации и любой степени выраженности.

Противопоказанием к выполнению эндоскопического бужирования является невозможность провести ниже зоны стеноза направляющую струну, а также недавно перенесенный инфаркт миокарда, наличие у больного нарушения мозгового кровообращения, сердечной и дыхательной недостаточности [12; 35; 133; 163; 195]. Относительными противопоказаниями являются наличие

пищеводно-респираторных свищей и злокачественное перерождение рубцовой стриктуры пищевода [17; 81; 150; 172; 183].

Бужирование рубцовых стенозов пищевода выполняется более 400 лет. Бужи совершенствовались, начиная с жестких, грубых термопластичных до современных гибких бужей и пневмодилататоров. В настоящее время наиболее безопасными считаются две методики расширения стриктур пищевода: бужирование полым бужом по направляющей струне и эндоскопическая баллонная дилатация [27; 82; 96; 118; 124; 126; 192; 202].

В выборе методики лечения рубцовых стенозов пищевода между бужированием и баллонной дилатацией, многие авторы предпочтение отдают первому способу, это объясняется следующим [32; 35; 153; 176]:

- 1) использование бужей от 1,5 мм позволяет выполнить вмешательство при стенозе любого диаметра, тогда как для введения баллонного дилататора необходим просвет в зоне сужения как минимум 3-4 мм;
- 2) бужирование может быть выполнено при любой локализации стеноза, а для выполнения баллонной дилатации предпочтительная локализация стриктур на 4-5 см ниже верхнего пищеводного сфинктера;
- 3) во время проведения одного бужа может быть расширено несколько стриктур. При двойных или множественных стенозах пищевода последовательно должна быть выполнена баллонная дилатация каждого из них;
- 4) при выполнении бужирования ригидных стриктур, расширение суженного участка пищевода достигается до диаметра бужа, который удалось провести через сужение. Баллонная дилатация в этом случае малоэффективна, так как сохраняется «талиа» даже при максимальном расправлении баллона;
- 5) бужирование используют при любой степени выраженности и протяженности стеноза, тогда как баллонную дилатацию только при коротких (до 3 см) стриктурах [35; 71]. Однако некоторые авторы

предполагают применять этот метод в лечении любых, в том числе и достаточно длинных рубцовых стриктур пищевода [94; 10; 199].

Методы бужирования «вслепую», через жесткий эзофагоскоп, по нити и «за нить» анте- и ретроградно в настоящее время не используют из-за их травматичности и неудобства (метод «за нить» – необходима гастростома) [6; 115; 143].

Бужирование по струне-проводнику под рентгеновским контролем до последнего времени широко использовалось в клинической практике [113; 138; 86]. Однако эндоскопические способы бужирования и баллонной дилатации имеют ряд преимуществ перед аналогичными вмешательствами, выполняемыми под рентгенологическим контролем [34]:

- существенно уменьшается или полностью отсутствует лучевая нагрузка на больного и врача;
- вмешательство может быть выполнено и в тех случаях, когда его невозможно осуществить при использовании рентгенологической методики;
- имеется возможность визуальной оценки состояния зоны стриктуры и остальных отделов пищевода и желудка непосредственно после окончания сеанса бужирования или баллонной дилатации (Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А. Стриктуры пищевода: лечебная стратегия. Эндоскопические методы лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 5. С. 75–78).

Некоторые авторы используют форсированное бужирование по струне под наркозом, считая, что это исключает болевой фактор, позволяет снять спазм пищевода и быстро восстановить его проходимость [104; 113]. Однако при этом методе лечения повышается вероятность развития осложнений (перфорация, кровотечение).

Существует три основных механизма возникновения перфорации пищевода при бужировании и баллонной дилатации рубцовых стенозов пищевода [30; 34; 83; 89; 123]:

- 1) перфорация может произойти в результате прохождения дистального конца струны через истонченную стенку пищевода;
- 2) перфорация может быть следствием прохождения через стенку пищевода дистального конца бужа, когда направляющая струна первично не была проведена в желудок или была вытянута наружу при извлечении предшествующего бужа;
- 3) перфорация в виде продольного разрыва пищевода может произойти в результате чрезмерного растяжения рубцово-измененной стенки органа.

Известна методика рассечения рубцовой ткани с помощью тока высокой частоты и расширение зоны стеноза под контролем эндоскопа [120]. При этом рассечение осуществляется электрокоагулятором с двух противоположных сторон рубца по всей его длине, а расширение зоны стеноза проводят путем гидродилатации под давлением в 2,0–3,0 атм. статично в течение 1–3 минут. Затем продвигают дилататор за зону стеноза, после чего повторно расширяют зону стриктуры под тем же давлением при обратном движении гидродилататора.

Данная методика может применяться только как дополнительный способ дилатации, если в патологический процесс вовлечена преимущественно одна стенка пищевода и протяженность суженного участка пищевода не превышает 1 см. Недостатком метода также можно считать его травматичность и возможность развития осложнений. Одним из тяжелых осложнений является кровотечение, которое встречается в 1,3 % случаев [24; 31; 131; 151; 189; 201]. В результате электрорассечения рубцов в сочетании с дилатацией в течение 15–20 дней формируется новый рубец [61].

Аналогом предыдущего способа является рассечение рубцовых стриктур с помощью аргоно-плазменной коагуляции. Этот способ является хорошей альтернативой при лечении резистентных анастомотических стриктур пищевода и колец Schatzki. Однако инцизионная терапия не эффективна в лечении больных с протяженными стриктурами пищевода [41].

Известен способ лечения рубцового стеноза пищевода путем бужирования с помощью назогастральной нити эластичными конусными бужами возрастающего

диаметра, доводя его до максимальной величины, превышающей возрастную норму диаметра пищевода на 8–10 номеров, с последующим бужированием только зоны стеноза с помощью металлической оливы [121]. Недостатком данного способа является необходимость превентивного оперативного формирования гастростомы.

По мнению ряда авторов, для размягчения рубцовой ткани в зоне стеноза пищевода используют инъекции кортикостероидов [173; 174]. Было установлено, что данное сочетание повышает эффективность дилатации [137]. Однако такая процедура не эффективна при протяженных стриктурах. Есть мнение, что терапия гормональными препаратами вызывает задержку образования защитного барьера и снижает сопротивляемость организма к инфекциям, а также приводит к гипоцинкемии, тогда как ионы цинка играют решающую роль в угнетении воспалительной реакции и стабилизации биологических мембран [145; 158].

Для предупреждения возникновения рецидива стеноза во многих клиниках по всему миру применяют стентирование пищевода саморасправляющимися нитиноловыми стентами [31; 61; 83; 172; 193]. В область суженного участка пищевода вводят тонкий нитиноловый стент, который после его установки и высвобождения расправляется. При этом создается широкий просвет. При необходимости – предварительно выполняют бужирование стеноза до 9-10 мм. Через биопсионный канал эндоскопа проводят направляющую нить, эндоскоп извлекают и вводят стент и аппликатор. Затем стент высвобождают из аппликатора, последний – извлекают [128]. Преимуществом эндопротезирования является однократность вмешательства. Однако имеются данные о большом количестве осложнений стентирования при рубцовых стенозах пищевода, а возможность использования стентов с целью поддерживающей дилатации просвета на длительный срок требует дальнейшей разработки [34; 41]. При доброкачественных рубцовых стриктурах пищевода и анастомозов стентирование саморасправляющимися металлическими эндопротезами рекомендовано выполнять на короткий срок, не превышающий 4–6 недель, с обязательным

эндоскопическим контролем каждые 2 недели и своевременным извлечением стента [32; 61; 83; 160; 177; 200].

Ранние рецидивы стриктур, субтотальные и тотальные стенозы пищевода являются основной причиной выбора тактики лечения в пользу резекции или экстирпации пищевода. [116; 131; 155; 161], однако реконструктивно-восстановительные операции, выполняемые у больных с рубцовыми стенозами пищевода, очень травматичны и предполагают вовлечение в операционное поле больших массивов клетчатки переднего и заднего средостения [31]. По данным ведущих клиник, занимающихся реконструктивными операциями на пищеводе, летальность среди пациентов с данной патологией после проведения хирургических операций составляет 3,4–3,7 %, а частота послеоперационных осложнений – 33–37,5 % [31; 34; 178].

По данным исследования ряда авторов [6; 8; 10; 16; 154], негативными факторами прогноза возникновения ранних рецидивов стенозов являются:

- молодой возраст больных;
- локализация стриктур в нижнегрудном отделе пищевода;
- протяженность стеноза 5 см и более;
- сужение пищевода III-IV степени;
- сочетанные рубцовые стриктуры пищевода и желудка;
- эрозивный эзофагит;
- отсутствие антисекреторной терапии;
- гастроэзофагеальный рефлюкс.

Комбинация двух негативных факторов увеличивает вероятность рецидива стеноза в 1,4 раза, трех – 2,3 раза, четырех – в 5 раз [6].

По данным разных авторов повторное рубцевание происходит в 6,8–35 % случаев [3; 13; 41].

Учитывая вышеизложенное, необходима дальнейшая разработка методов эндоскопического лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода.

Очень важным аспектом в лечении рубцовых стенозов пищевода является ускорение заживления разрывов слизистой в зоне дилатированного стеноза с

возникновением мягкого, не деформирующего или мало деформирующего стенку рубца. Для достижения этой цели мы решили использовать экзогенный оксид азота.

Оксид азота – это короткоживущее в условиях *in vivo* (от 5 до 30 сек), плохорастворимое, газообразное неорганическое соединение. Молекула NO представляет собой высокореактивный свободный радикал, способный трансформироваться в ионизированные формы: NO-катион нитрозония и NO-анион нитроксила. Каждая из молекулярных изоформ NO имеет свои внутриклеточные мишени и реализует собственные биологические функции. При всей внешней простоте сигнальные возможности оксида азота оказались огромными.

На сегодняшний день общепризнано, что влияя на работу большинства жизненно важных систем организма и опосредуя реализацию огромного числа клеточных и физиологических процессов, NO может выполнять функции не только вторичного посредника, но и нейротрансммиттера, аутокринного и паракринного регулятора, а в некоторых случаях и гормоноподобного индуктора (первичного мессенджера) (Лазарев, А. Б. Лечение фибробластической индурации полового члена методиками лимфатической терапии и монооксидом азота, 2012).

NO обладает выраженной вазодилатирующей активностью, вызывает расслабление гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта, играет важную роль в формировании неспецифического иммунного ответа, а также регулирует адаптивные функции организма и процессы клеточной выживаемости [4; 5; 14; 15; 16]. В клетках млекопитающих синтез NO осуществляет фермент NO-синтаза (NOS). В качестве источника азота NOS использует один из концевых атомов гуанидиновой группы L-аргинина, преобразуя последний в L-цитрулин [18].

В настоящее время известны три основные изоформы NOS: эндотелиальная NOS, впервые идентифицированная в клетках сосудистого эндотелия; нейрональная NOS, обнаруженная в клетках центральной и вегетативной нервной системы, и индуцибельная (или макрофагальная) NOS, первоначально найденная

в макрофагах, а впоследствии и во многих других клетках млекопитающих (гепатоцитах, нейтрофилах, микроглиальных клетках мозга и др.).

В 1989 г. в лаборатории Salvador Moncada было впервые высказано предположение о постоянной экспрессии NO-синтазы во внутренней стенке кровеносных сосудов и о вазодилаторной функции производимого ею оксида азота, противостоящей активности эндогенных вазоконстрикторов (норадреналина и ангиотензина). Впоследствии сосудорасширяющий эффект NO был подтвержден во многих других биохимических лабораториях, а также на людях в условиях клиники [27]. Позже появились данные и о других функциях оксида азота в сосудистом русле. Было показано, что NO является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, и таким образом, выступает в качестве регулирующего кровотока интегрального гомеостатического фактора [11]. В 1998 г. Нобелевская премия по медицине и физиологии была присуждена Р. Ф. Фурчготу, Л. Дж. Игнарро и Ф. Мураду за работу «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе» [28].

В 1997 г. на базе отечественных научных школ был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата «Плазон». Этот аппарат был разработан в МГТУ им. Н. Э. Баумана для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на ткани [93; 99]. Воздушно-плазменный аппарат «Плазон» является уникальным генератором оксида азота из воздуха [43]. Совокупность полученных данных позволила выдвинуть подтвержденную в дальнейшем гипотезу о доминирующей роли оксида азота в обнаруженном эффекте биостимуляции и предложить принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных процессов [20]. Экспериментальные исследования показали, что оксид азота, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и



воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов [1; 38; 66; 203].

Оксид азота (NO) присутствует во внутренней среде организма. Влияние его проявляется не только на сердечно-сосудистую систему. В кровеносном русле, в межклеточном веществе и внутри клеток NO подавляет рост и размножение микроорганизмов многих видов. В присутствии NO угнетаются синтез белка в клетках и митоз клеток, подавляется пролиферация атипических клеток [98; 162; 196].

NO можно рассматривать как сигнальную молекулу пищеварительной системы, так как NO стимулирует расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, желчного пузыря, сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди) [1; 98; 185].

Источником оксида азота в желудочно-кишечном тракте могут быть эпителиальные клетки, сосудистый эндотелий, гладкомышечные и тучные клетки, форменные элементы крови. В гладкой мускулатуре дистального отдела пищевода действие NO проявляется на уровне миоцита, где он активирует гуанилатциклазу и образование цГМФ, под влиянием которого происходит релаксация гладкомышечных клеток и, как следствие – снижение функции антирефлюксного барьера [20; 66; 70].

Таким образом, NO-терапия может применяться для лечения самых различных заболеваний. Это связано с многообразием функций и путей влияния оксида азота на патологические процессы [129]:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрата) бактерицидного действие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патологическое воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;

- нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен;
- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений;
- секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов и других биологически активных факторов, регулирующих раневой и воспалительный процесс;
- усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта [98].

Известны методы применения экзогенного оксида азота в хирургической практике. Один из этих способов использовался при оперативном лечении больных генерализованным пародонтитом среднетяжелой и тяжелой степени. В ходе операции перед ушиванием лоскутов производили обработку хирургической раны потоком NO с расстояния 20 см в течение 60 сек. В ближайшем послеоперационном периоде пациенты получали повторные сеансы обработки области операции оксидом азота. Под воздействием NO отмечалось явное снижение кровоточивости тканей, что практически полностью снимает проблему гемостаза [21; 37; 44].

В России отмечается большой интерес к проблеме использования экзогенного оксида азота в клинической практике [24]. Возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические приборы и пункционные иглы значительно расширило перспективы NO-терапии для лечения эрозивно-язвенных, воспалительных процессов в трахеобронхиальном дереве, желудке, кишечнике и т. д. [36; 129; 134].

Известен способ применения NO-терапии в комплексном лечении больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [98]. У всех пациентов

до лечения была выражена колонизация слизистой оболочки желудка Нр, что приводит к повышению в крови циркулирующих антител. У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до лечения было обнаружено статистически достоверное резкое повышение IgG и IgA, при этом отмечалось понижение IgM. После проведенной NO-терапии было выявлено значительное снижение IgG, некоторое снижение IgA и резкое повышение IgM. После воздействия на язвы оксидом азота к 5-м суткам от начала лечения показатели циркулирующих иммунных комплексов возвращались к нормальным параметрам, когда до лечения их показатели были выше нормы.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на значительное количество методов лечения пациентов с рубцовыми стенозами пищевода, рецидив стеноза остается главной проблемой для больных, чье качество жизни существенно ухудшается.

В связи с этим необходимо улучшить результаты лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода путем применения новых эндоскопических технологий.

## **Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **2.1. Клиническая характеристика больных**

В исследование были включены наблюдения пациентов, у которых во время диагностической эзофагоскопии был выявлен рубцовый стеноз пищевода. К критериям невключения пациентов в научное исследование относились состояния, которые являются противопоказанием для проведения эзофагогастродуоденоскопии и бужирования пищевода, такие как:

- острая фаза нарушения мозгового кровообращения;
- острая фаза инфаркта миокарда;
- тяжелая степень сердечно-сосудистой и легочной недостаточности;
- нарушения ритма сердечной деятельности (пароксизмальная брадиаритмия, мерцательная аритмия с мерцанием предсердий или пароксизмы мерцательной аритмии, тяжелая степень поперечной блокады сердца);
- аневризма аорты или сердца;
- перитонит;
- беременность (второй – третий триместр).

Критерии исключения пациентов:

- сужение просвета пищевода более 12 мм, если при этом пациент не предъявляет жалоб на дисфагию;
- злокачественные стенозы пищевода.

Последующее наблюдение за исключенными из исследования пациентами не проводилось.

За период с 2013 по 2015 гг. в ГКБ им. С. П. Боткина поступило 112 больных с диагнозом рубцовый стеноз пищевода. Мужчин было 46, женщин – 66, возраст пациентов от 25 до 92 лет.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту и полу

<i>Возраст/Пол</i>	<i>21–30</i>	<i>31–40</i>	<i>41–50</i>	<i>51–60</i>	<i>Старше 60</i>	<i>Итого</i>
Мужчины	6	10	4	5	21	46
Женщины	7	11	10	15	23	66
Итого	13	21	14	20	44	

Как видно из таблицы 1, 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 стенотические рубцовые сужения пищевода встречались практически с одинаковой частотой у пациентов обоего пола.

Обследование больных начинали со сбора анамнеза заболевания и жалоб.

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

Продолжительность заболевания колебалась от впервые выявленного патологического состояния до 10 лет (Таблица 2).

Таблица 2 – Продолжительность заболевания

<i>Продолжительность заболевания</i>	<i>Количество больных</i>	<i>Относительная величина, %</i>
Впервые выявленное	40	35,7
До 1 года	13	11,7
От 1 года до 5 лет	25	22,3
От 5 до 10 лет	34	30,4
Всего	112	100

Как видно из Таблицы 2, у 40 пациентов (35,7 %) заболевание было выявлено впервые, у большей части (59 из 112) пациентов (52,7 %) рубцовый стеноз пищевода характеризовался частым рецидивирующим течением.

Основной и главной причиной обращения за медицинской помощью больных с рубцовыми стенозами пищевода являлась дисфагия. Тщательно проводили расспрос пациентов об ориентировочном уровне локализации в пищеводе ощущения наличия препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи. Заключение о предположительной локализации стенотической стриктуры пищевода проводили на основе жалоб больного:

поражение либо находилось на том уровне, на который указывал по ощущениям пациент, либо ниже указанного уровня.

Выясняли, также, какая пища (твердая, полужидкая, жидкая) вызывает дисфагию, является ли дисфагия постоянной или преходящей, какова продолжительность симптомов.

Важно было дифференцировать истинную дисфагию от псеводисфагии, при которой возможно ощущения «комка» в области пищевода и за грудиной, но при этом акт глотания не нарушен. Чаще всего псеводисфагия встречается при: выраженных эмоциональных реакциях (слезы, крики, громкий смех); помутнении сознания; судорогах («истерический комок»); заболеваниях сердца, щитовидной железы; сдавлении грудной клетки; фагофобии (боязни глотания).

Таким образом, при описании дисфагии обращали внимание на:

- локализацию;
- характер пищи и/или жидкости (для определения степени дисфагии);
- постоянство или прерывистость симптомов;
- продолжительность существования симптомов.

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.

Степень выраженности дисфагии у больных с рубцовыми стенозами пищевода отражена в Таблице 3. Как видно из Таблицы 3, у большинства пациентов (86 человек – 76,7 %) отмечалась 2-3 степень дисфагии.

Дисфагия обычно сопровождалась тошнотой, рвотой. Жалобы на боли за грудиной, в спине или по ходу пищевода предъявляли 53 пациента (47,3 %). Боли в грудной клетке возникают вследствие дискинезии пищевода по гипермоторному типу (вторичный эзофагоспазм). Пусковым механизмом возникновения эзофагоспазма и боли в грудной клетке является гастроэзофагеальный рефлюкс.

Таблица 3 – Степень выраженности дисфагии у больных с рубцовыми стенозами пищевода

Степень дисфагии	Дисфагия 1 ст.		Дисфагия 2 ст.		Дисфагия 3 ст.		Дисфагия 4 ст.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество больных	6	5,4	41	36,6	45	40,1	20	17,9

В связи с длительно существующей стриктурой либо несвоевременным обращением за медицинской помощью у большинства пациентов наблюдался дефицит массы тела (Таблица 4).

Таблица 4 – Степень выраженности дефицита массы тела (рассчитано по индексу Кетле)

Степень дефицита массы тела	Отсутствие дефицита массы тела		Дефицит массы тела до 15%		Дефицит массы тела до 30%		Дефицит массы тела более 30%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество больных	25	22,3	48	42,9	29	25,9	10	8,9

Как видно из Таблицы 4, 10 пациентов (8,9 %) отмечали потерю веса свыше 30 % и слабость. Около половины пациентов (42,9 %) на момент обследования имели дефицит массы тела до 15 %.

В большинстве случаев были выявлены аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – у 83 пациентов (74,1 %).

Вторичное укорочение пищевода 1-й степени выявлено у 13 больных (11,6 %), 2-й степени – у 9 пациентов (8 %) (классификация Каншина Н. Н., 1969 г.).

У 27 больных (24,1 %) пептические стенозы пищевода развились после предшествующих операций: резекция желудка по Бильрот I и Бильрот II по поводу рака желудка (9 пациентов – 8 %), ушивание перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (18 больных – 16 %) (см. Таблицу 5).

Таблица 5 – Предшествующие операции на желудке у больных с рубцовыми стенозами пищевода

Характер операции	Пациенты	
	абс.	%
Дистальная резекция желудка, в т. ч.:	12	10,7
Бильрот I	3	2,7
Бильрот II	9	8
Ушивание перфоративной язвы желудка или ДПК	15	13,4
Не было вмешательства	85	75,9
Всего больных	112	100

Развитие пептической стриктуры пищевода у больных с предшествующими операциями на желудке было связано с патологическим рефлюксом желудочного или кишечного содержимого, и как следствие – развитием эрозивно-язвенного эзофагита.

Сопутствующие заболевания чаще всего были представлены: ХОБЛ, ИБС, хроническим холециститом, язвенной болезнью желудка. Лишь у 13 (11,7 %) пациентов молодого возраста сопутствующие заболевания отсутствовали (Таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующая патология у больных с рубцовыми стенозами пищевода

Сопутствующая патология	Пациенты	
	абс.	%
ХОБЛ	13	11,7
ХПН	4	3,6
ИБС	28	25
Сахарный диабет	11	9,8
Холецистит	18	16,1
Энцефалопатия	3	2,7
Язвенная болезнь желудка и ДПК	12	10,7
Печени (гепатиты, гепатозы)	3	2,7
Пищевод Барретта	7	6,2
Без патологии	13	11,7
Всего больных	112	100



## **2.2. Методы диагностики и лечения**

При обследовании больных с рубцовыми стенозами пищевода обязательным являлся клинический и лабораторный минимум исследований, который включал в себя: клинический общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, анализы на сифилис, ВИЧ-инфекцию и гепатиты, общий анализ мочи и ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и ЭГДС.

### **2.2.1 Рентгенография органов грудной клетки**

Рентгенографию органов грудной клетки выполнили 98 пациентам (87,5 %) до диагностической эзофагогастродуоденоскопии. Рентгенологическое исследование проводили с применением рентгеноконтрастных препаратов. Использовали водорастворимое контрастное вещество или бариевую взвесь. Однако бариевую взвесь не применяли при высоких стриктурах пищевода, из-за возможной аспирации контрастного вещества в дыхательные пути.

Независимо от локализации стеноза пищевода, тщательно выполняли исследование органов грудной клетки и всех отделов пищевода и желудка. Это необходимо для выявления сочетанных поражений пищевода и желудка, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулов пищевода и сопутствующих патологических изменений органов грудной клетки.

При рентгенологическом исследовании определяли верхний уровень рубцового стеноза, степень и протяженность стеноза. Кроме того, рентгенологическое исследование проводили с целью выявления пищеводно-респираторных свищей, при которых (во избежание возникновения серьезных осложнений) эндоскопические манипуляции не выполняются.

### **2.2.2. Эзофагоскопия**

Эндоскопическое исследование рубцовых стенозов пищевода является одним из наиболее информативных методов диагностики. Во время

эзофагоскопии выявляли границы уровня стеноза, его протяженность (при возможности прохождения эндоскопа за зону сужения), а также степень стеноза.

При поступлении всем (100 %) больным с диагностической и лечебной целью проводили эзофагоскопию, и при возможности эзофагогастродуоденоскопию. Для проведения диагностических и лечебных манипуляций использовали видеэндоскопы фирмы «Olympus» (Япония): с торцевой оптикой диаметром 9,8 мм и инструментальным каналом 2,8 мм (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/10656 от 10.06.2011, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения), либо диаметром рабочей части 4,9 мм и диаметром канала 2,0 мм (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01087 от 18.02.2008, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения). Выбор того или иного типа эндоскопа зависел от степени сужения просвета пищевода. Во время эзофагоскопии оценивали вовлечение в рубцовый процесс глотки и устья пищевода.

Эзофагоскопию 73 пациентам (65,1 %) выполняли в эндоскопическом отделении под местной анестезией 10 % раствором лидокаина (Регистрационное удостоверение № ЛС – 001975 от 25.07.2011, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) в объеме 4-5 мл, распыляя его в ротовой полости с помощью пульверизатора, тогда как 39 больным (34,9 %) ЭГДС проводили под внутривенным обезболиванием пропофолом (Регистрационное удостоверение № П NO12345/01 от 27.12.2011, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) 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, мы считаем предпочтительным выполнение эндоскопического вмешательства при сохраненном сознании больного, так как речевой контакт с пациентом позволяет ориентироваться на степень болевых ощущений, уменьшая вероятность возникновения травматических осложнений.

### 2.3. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия

В зависимости от способов эндоскопического лечения все больные были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу включили 59 больных (52,7 %), которым проводили эндоскопическое лечение, заключающееся лишь в выполнении бужирования пищевода.

Вторую группу составили 53 пациента (47,3 %), которым после бужирования для ускорения эпителизации разрывов слизистой оболочки пищевода осуществляли инфуляцию оксида азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон».

Наши ожидания заключались:

- в предположении о том, что применение плазменного оксида азота в ходе выполнения эндоскопического бужирования стенотических рубцовых сужений пищевода окажет свойственные ему биостимулирующие и нормализующие эффекты на повреждаемые ткани стенки пищевода;
- в предположении о том, что указанные выше эффекты оксида азота окажут модулирующее влияние на репаративно-регенераторные процессы в поврежденных тканях, на формирование новых рубцов, не деформирующих и не стенозирующих пищевод.

Сравнительный анализ отдаленных результатов эндоскопического бужирования пищевода в двух группах клинических наблюдений, различающихся по факту применения оксида азота в ходе эндоскопического лечения, должен стать мерилем оправданности наших ожиданий.

Обе группы были рандомизированы по полу, возрасту и этиологии стеноза (Таблицы 7–9).

Из таблицы 7 видно, что мужчины и женщины в обеих группах встречались с сопоставимой частотой, 40,7–41,5 % и 59,3–58,5 % соответственно. В обеих группах преобладали женщины – 66 человек (58,9 %).

Таблица 7 – Сопоставимость групп по полу больных - n (%)

<i>Группы</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>	<i>Всего</i>
1-я (бужирование без NO)	24 (40,7)	35 (59,3)	59
2-я (бужирование + NO)	22 (41,5)	31 (58,5)	53

Таблица 8 – Сопоставимость групп по возрасту больных - n (%)

<i>Группы</i>	<i>21–30 лет</i>	<i>31–40 лет</i>	<i>41–50 лет</i>	<i>51– 60 лет</i>	<i>Старше 60 лет</i>	<i>Всего</i>
1-я (бужирование без NO)	5 (8,5)	16 (27,1)	7 (11,9)	10 (16,9)	21 (35,6)	59
2-я (бужирование + NO)	8 (15,1)	5 (9,4)	7 (13,2)	10 (18,9)	23 (43,4)	53

Как видно из Таблицы 8, в обеих группах преобладали больные в возрасте старше 60 лет.

Таблица 9 – Сопоставимость групп по этиологии стеноза пищевода - n (%)

<i>Группы</i>	<i>Химические ожоги</i>	<i>Рефлюкс-эзофагит</i>	<i>Всего</i>
1-я (бужирование без NO)	13 (22)	46 (78)	59
2-я (бужирование + NO)	22 (41,5)	40 (75,5)	53

Из таблицы 9 видно, что пептические стриктуры пищевода в 1-й и во 2-й группах встречались с сопоставимой частотой – 78 % и 75,5 % соответственно, тогда как послеожоговые стенозы пищевода во 2-й группе наблюдались в два раза чаще.

### **2.3.1. Бужирование пищевода**

Расширение стеноза пищевода путем бужирования было проведено у всех пациентов вне зависимости от степени и протяженности сужения. Использовалась эндоскопическая методика бужирования стенозов пищевода, а также методика дилатации под рентгенологическим контролем. Большинство больных – 93 пациентам (83 %) – бужирование проводили без рентгенологического контроля. При рубцовых стенозах устья пищевода эндоскопическое бужирование проводили под рентгенологическим контролем 19 пациентам (17 %), чтобы

избежать серьезных осложнений, обусловленных особенностями локализации стриктуры в области границы гортаноглотки с пищеводом.

В качестве эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода предпочтение отдаем методике бужирования по струне. Баллонную дилатацию, на наш взгляд, не рекомендуется использовать для лечения рубцовых стриктур пищевода, так как для осуществления расширения необходимо провести баллон непосредственно в зону сужения, что сопряжено с высоким риском перфорации пищевода, особенно при наличии протяженного стеноза с узким и извитым ходом, а также при выраженном супрастенотическом расширении.

Больным бужирование пищевода выполняли по следующей методике: для введения бужей использовались направляющие струны. Введение струны осуществляли наиболее безопасным, по нашему мнению, способом, путем проведения ее через канал эндоскопа и далее под визуальным контролем продвигали струну ниже зоны стеноза. Проведение струны является самым важным и сложным этапом эндоскопических вмешательств при рубцовых стенозах пищевода. Мы использовали как мягкие витовые проводники с атравматичным дистальным концом (Рисунок 1), так и более жесткие, последние использовали у 19 больных (17 %) при наличии дивертикулов пищевода, извитого хода стриктуры, а также при использовании бужа небольшого диаметра (5–7 мм), который не имеет своей достаточной жесткости.

Дистальный конец струны необходимо направлять к антральному отделу желудка, затем при одновременном погружении струны извлекать эндоскоп (Рисунок 2).

В том случае, когда не удавалось провести эндоскоп ниже зоны сужения (12 пациентов – 13,4 %) дистальный конец эндоскопа устанавливали над верхним краем стеноза. Струну вводили в стриктуру под визуальным контролем, но дальнейшее ее проведение (с избытком) осуществляли вслепую, ориентируясь на свободное скольжение гидрофильного проводника, а также отсутствие болевых ощущений у пациента (Рисунок 3).

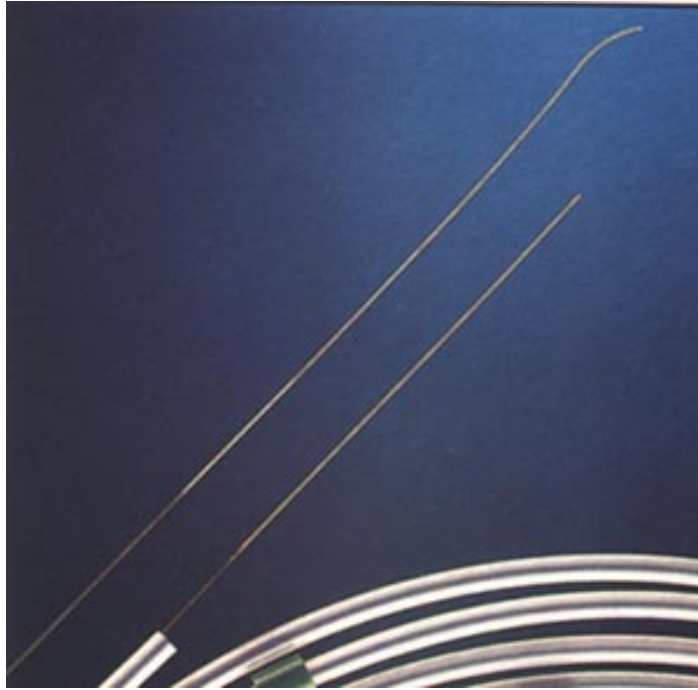


Рисунок 1 – Атравматичная мягкая направляющая струна  
Источник: фирма «Cook», США, фото [<http://refdb.ru/look/2131195.html>].

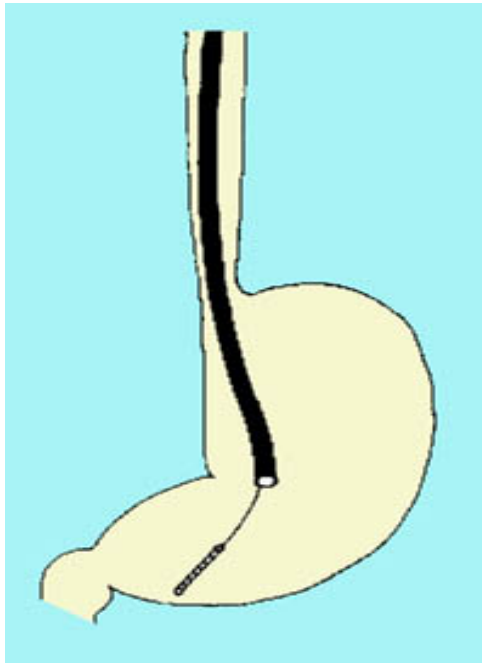


Рисунок 2 – Проведение направляющей струны под визуальным контролем  
Источник: схема [<http://refdb.ru/look/2131195.html>].



Рисунок 3 – Б-ая К., 54 г. История б-ни №10783\_14. Диагноз: Пептический рубцовый стеноз н/3 пищевода 3 степени. Момент проведения сруны-проводника. Эндофото

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 (Регистрационное удостоверение № РЗН 2015/2437 от 02.03.2015, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Бужи Savary

Источник: фирма «Cook», США, фото [<http://refdb.ru/look/2131195.html>].

Вначале 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, в ряде случаев на общее состояние пациента (исчезновение болевого синдрома).

Все больные из 1-й и 2-й групп получали традиционную комплексную антисекреторную и обволакивающую терапию. В нее входил один из ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол) в стандартной дозировке и антацидный препарат (альмагель, фосфалюгель, маалокс и др.).

### **2.3.2. Применение NO-терапии**

Во 2-ю группу было включено 53 пациента (47,3 %), которым после бужирования для ускорения эпителизации разрывов слизистой оболочки пищевода осуществляли инсуффляцию оксида азота от воздушно-плазменного аппарата «Плазон» (Рисунок 5).

Оксид азота вырабатывается из атмосферного воздуха. Температура охлажденного NO-содержащего газового потока доведена до 18–20°C.

После проведенного сеанса бужирования при контрольном осмотре пищевода в биопсийный канал эндоскопа вводили иглу от аппарата «Плазон», по которой оксид азота подавали по каналу эндоскопа в минимальном режиме в течение 1 минуты.

Содержание NO в газовом потоке при этом составило 300 ppm. Лечение оксидом азота проводили через день, всего 6–8 сеансов на курс лечения.



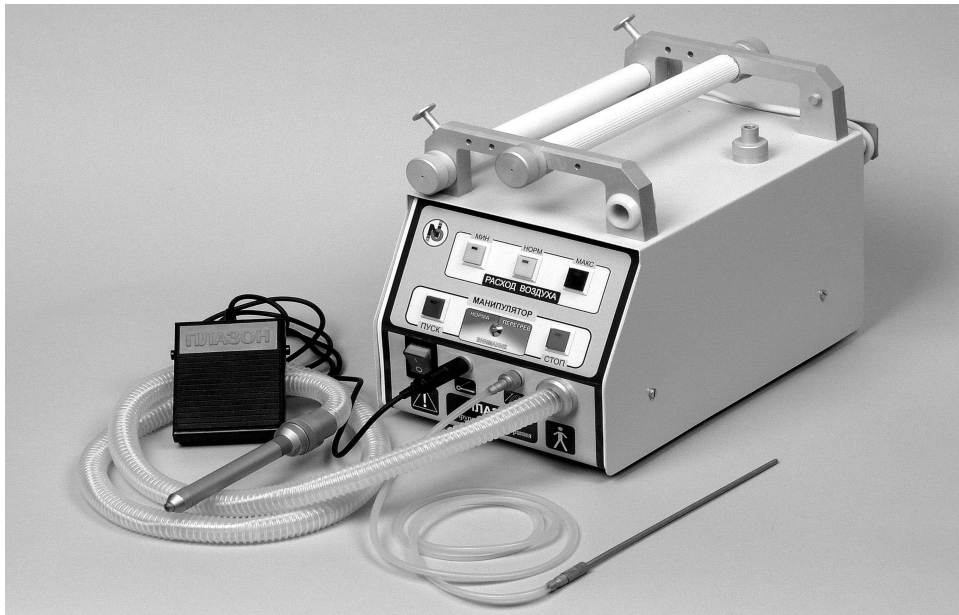


Рисунок 5 – Аппарат «Плазон»

Источник: <http://www.noxlab.ru/php/index.php?new=3&var=0&top=1>.

### 2.3.3. Биопсия

Всем 53 пациентам (47,3 %) 2-й 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.

**Приготовление препаратов для электронной микроскопии.** Для выявления влияния оксида азота на слизистую пищевода были проведены электронно-микроскопические исследования биопсионного материала, взятого во время сеансов бужирования до и после введения NO. Использовали метод сканирующей электронной микроскопии по Я. Л. Караганову и соавт. (1982). Готовили препараты с помощью метилметакрилата, затем препараты подвергали коррозии и напыляли золотом. Слпки сосудов слизистой оболочки пищевода изучали в сканирующем электронном микроскопе фирмы «Philips-PSEM, 500-х».

**Приготовление препаратов для иммуногистохимического исследования.** Проводили иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов для определения их пролиферативной активности. Метод включал отмывание в метаноле фиксированных в метакарне образцов и заливание в парапласт (PolysciencInc., США). Срезы с парапластовых блоков получают на микротоме «Autocut» (Reichert-Jung, Австрия), депарафинируют в толуоле и

регидратируют в метаноле нисходящей концентрации и воде. Затем препараты обрабатывают 3 % перекисью водорода (30 мин) для инактивации эндогенной пероксидазной активности. После этого срезы промывают фосфатно-солевым буфером (0,1 М рН 7,4) с 0,05 % Tween-20. На приготовленные срезы наносят раствор первых моноклональных антител ковалентных ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), полученных от мышей.

## 2.4. Статистическая обработка материала

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).

### Глава 3. ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ПРОЦЕССЫ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОМ ЭЗОФАГИТЕ

Артерии, кровоснабжающие пищевод, имеют достаточно сложную архитектуру [28; 80].

Кровоснабжение пищевода имеет очень важную особенность [50]. В верхней трети к пищеводу не подходит со стороны ни один сосуд, все питающие его артерии идут сверху вниз вдоль него. Сосуды пищевода относятся к трем крупным коллекторам:

- шейный отдел – источником кровоснабжения пищевода на этом уровне являются веточки нижних щитовидных артерий, щито-шейного ствола; реже – подключичной артерии, верхней щитовидной и сонной артерии;
- в средней трети пищевода (грудная часть) к пищеводу подходит множество сосудистых ветвей от аорты (7-8 aa. oesophageae), межреберных и бронхиальных артерий (на уровне бифуркации трахеи), преимущественно из грудной аорты, нижняя треть грудного отдела снабжается кровью из ветвей нисходящей аорты, межреберных сосудов;
- брюшная часть пищевода получает кровоснабжение от восходящей ветви левой желудочной артерии и нижней диафрагмальной артерии.

Интраорганные сети пищевода обеспечивают одинаково равномерное распределение артериальной крови в его стенке. В стенке пищевода артерии широко анастомозируют между собой, образуя два сплетения: крупнопетлистое между мышцами и мелкопетлистое в подслизистом слое.

**Микроциркуляторное русло.** Артериола → метартериола → капиллярная сеть с двумя отделами – артериальный и венозный → венула. Артериовенозные анастомозы соединяют артериолы с венулами (Рисунки 6 и 7).

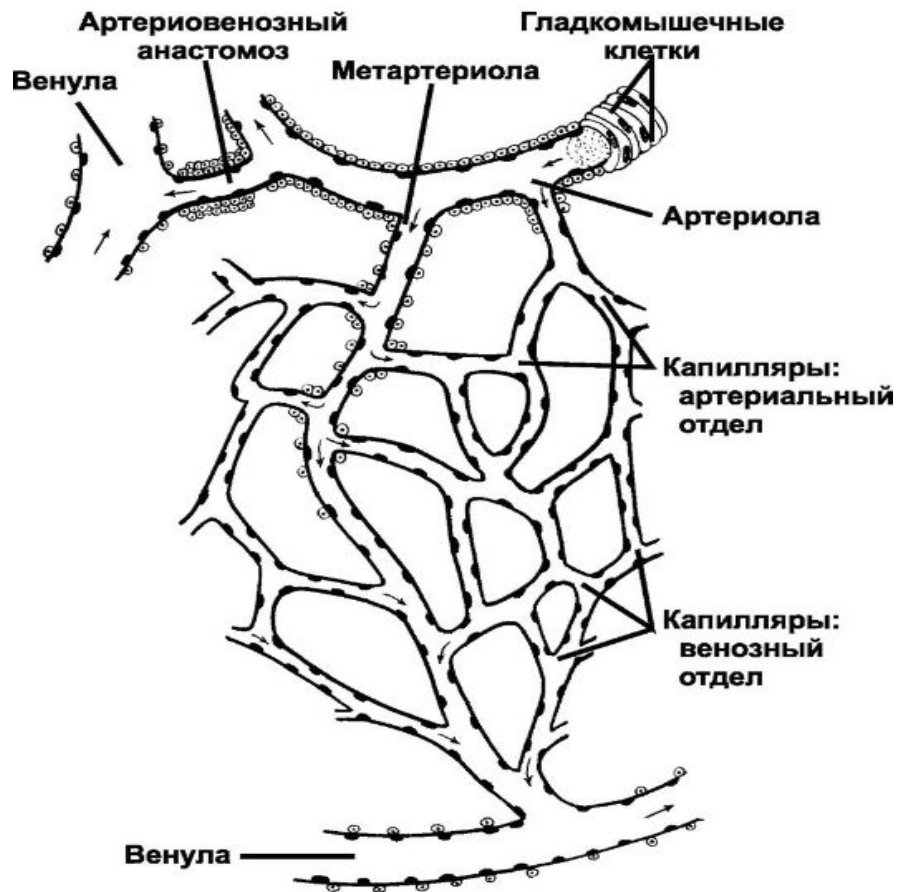
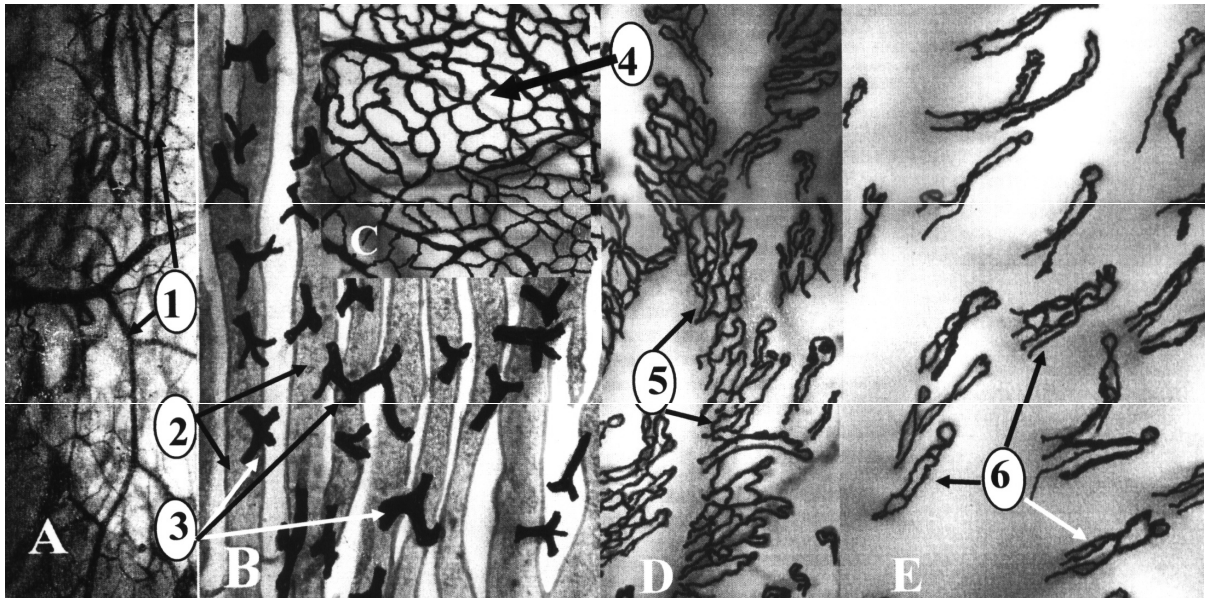


Рисунок 6 – Микроциркуляторная сосудистая сеть стенки пищевода  
 Источник: [http://vmede.org/sait/?page=16&id=Gistologija\\_atlas\\_boi4uk\\_2008&menu=Gistologija\\_atlas\\_boi4uk\\_2008](http://vmede.org/sait/?page=16&id=Gistologija_atlas_boi4uk_2008&menu=Gistologija_atlas_boi4uk_2008).

Микроциркуляторное кровеносное русло слизистой оболочки пищевода в надкардиальном отделе имеет органоспецифическое строение, связанное с особенностями ангиоархитектоники всех отделов кровеносных сосудов [110].

Гемомикроциркуляторное русло пищевода имеет свои особенности: его венозная часть в брюшном отделе пищевода в нормальных условиях позволяет регулировать и значительно увеличивать толщину собственной пластинки слизистой оболочки. Это обеспечивает работу замыкательного аппарата в зоне пищеводно-желудочного перехода [44; 127]. При рубцовых стриктурах пищевода нарушения гемодинамики в микроциркуляторном кровеносном русле слизистой оболочки пищевода могут усиливать симптомы рефлюкс-эзофагита, что в свою очередь усугубляет течение болезни и требует новых подходов в диагностике и лечении этого заболевания.



Обозначения:

- А – артериальное русло подслизистой основы;
- В – венозное русло надкардиального отдела собственной пластинки слизистой оболочки пищевода;
- С – фрагмент субэпителиальной горизонтальной сети капилляров;
- Д – фрагменты капилляров в микроскладках слизистой оболочки;
- Е – фрагменты вертикальных одиночных капиллярных петель в зонах слизистой с отсутствием микроскладок;
- 1 – артериолы и прекапилляры;
- 2 – продольные венулы;
- 3 – посткапилляры (интенсивно черные);
- 4 – базальные субэпителиальные горизонтальные сети капилляров;
- 5 – вертикальные капиллярные плетенки микроскладок слизистой оболочки пищевода;
- 6 – одиночные вертикальные петли капилляров эпителия пищевода.

Рисунок 7 – Послойная организация микроциркуляторного кровеносного русла слизистой брюшного отдела пищевода женщины 48 лет на расстоянии 2 см выше от Z-линии. Просветленные препараты, инъекция сосудов 3 % тушь-желатином  
 Источник: комбинированная фотография [110, с. 63].

Известно, что эндотелиальные клетки влияют на процессы коагуляции и тромбоза, и именно от оксида азота зависит этот процесс [44]. Все эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла во всех органах пищеварительной системы продуцируют оксид азота. Установлено, что эндотелиальные клетки посредством секреции NO повышают внутриклеточный уровень цГМФ в тромбоцитах, что способствует ингибиции их адгезии и агрегации [128].

Оксид азота играет физиологическую роль в поддержании кровоснабжения и целостности эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта усиливается за

счет подавления оксида азота [53].

Одной из основных проблем восстановления трофики пищевода в результате развивающихся надрывов слизистой оболочки после бужирования является процесс ангиогенеза, т. е. формирование новых сосудистых образований. В более широком смысле данный термин включает в себя как раскрытие предшествующих коллатералей, так и «прорастание» новых сосудов (неоангиогенез) [36; 93; 127; 149]. Ангиогенез является фундаментальным процессом регуляции системы кровообращения [203].

Главным пусковым механизмом для активизации ангиогенеза является хроническое гипоксическое состояние. Основными медиаторами ангиогенеза являются: фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста бета.

Отрицательными регуляторами ангиогенеза являются: альфа-интерферон, ингибиторы металлопротеиназ, тромбоцитарный фактор 4, трансформирующий фактор роста и другие [20; 53].

В нашем исследовании с помощью методов иммуногистохимии и электронной микроскопии была уточнена пролиферативная активность эндотелия микрососудов пищевода на биопсийном материале, взятом из области стеноза, до и после сеансов NO-терапии у 53 больных.

С помощью моноклональных антител PCNA выявляли в потенцированных к митозу клетках ядерный антиген, который соединяется с белком циклином, присутствующим только в делящихся или готовых к делению клетках. Препараты изучали на светооптическом уровне. За единицу брали одну окрашенную клетку (ОК).

Основную роль в процессе неоангиогенеза играют эндотелиоциты. В норме они имеют крайне низкие показатели пролиферативной активности, что является результатом контактного торможения популяции клеток (Лисовский А. В. Превентивные возможности экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотикофилактики в плановой абдоминальной хирургии : дис. ... канд.

мед. наук : 14.01.17 / Лисовский Александр Валерьевич. Ярославль, 2010. 106 с.). В условиях репаративной регенерации митотическая активность резко возрастает, что в свою очередь и является фактором новообразования капиллярных сетей. Установлено, что под действием оксида азота процессы ангиогенеза в местах разрывов слизистой оболочки начинают резко активизироваться (Рисунок 8).

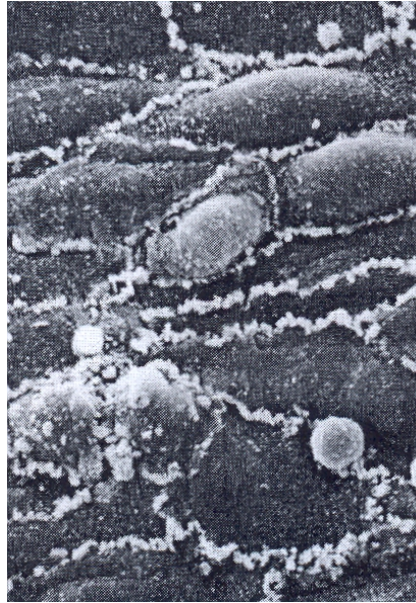


Рисунок 8 – Митоз эндотелиоцитов зоны повреждения. СЭМНП,×480  
Источник: [128, с. 49].

Влияние оксида азота на эндотелий осуществляется через специфические рецепторы, которые располагаются апикально на поверхности клетки. В результате развивающейся гипоксии происходит резкое снижение эндогенного NO, что приводит к истощению и извращению компенсаторной способности эндотелия [68; 90].

Описывая этапы заживления надрывов слизистой пищевода, обычно опираются на патоморфологические аспекты процессов регенерации. Как правило, это эффект эксудации, появление грануляций и формирование соединительной ткани [58; 90].

Однако одним из факторов наползания эпителиального пласта с краев дефекта является создание матрицы из тромбоцитов, которые мигрируют из сосудистого русла и составляют вместе с моноцитами (макрофагами) популяцию

пришлых клеток [128]. Активность этих клеток значительно возрастает при действии экзогенного оксида азота и способствует процессам репаративной регенерации (Рисунки 9 и 10).



Рисунок 9 – Эндотелий поврежденных микрососудов в дне дефекта до NO-терапии. СЭМНП,  $\times 360$   
Источник: [128, с. 48].

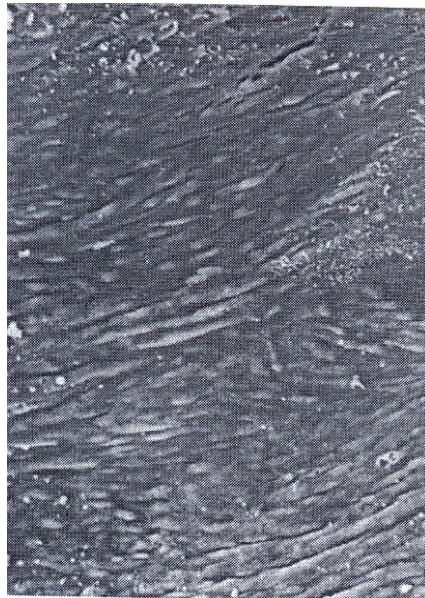


Рисунок 10 – Эндотелий поврежденных микрососудов в дне дефекта после NO-терапии – наполнение клеточного пласта на зону деэндотелизации. СЭМНП,  $\times 360$   
Источник: [128, с. 48].

**Собственные исследования:** во время анализа данных 53 больных 2-й



группы при сканирующей электронной микроскопии было установлено, что после первого сеанса бужирования до инфузии оксида азота в зоне разрыва слизистой оболочки пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов была низкой и составляла не более одной маркированной клетки в поле зрения эндотелиального пласта, т.е. практически полностью отсутствуют клетки, готовые к делению. Это объясняется контактным торможением эндотелиальных клеток, плотно связанных в монослое [128].

Инсуфлированный после сеанса бужирования в зону разрывов слизистой пищевода оксид азота стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов уже в первые сутки ( $10,97 \pm 1,53$  ОК), а к третьим–пятым суткам количество митотически способных клеток увеличивалось и составляло  $31,63 \pm 2,78$  ОК. К седьмым суткам процесс накопления клеточной массы стабилизировался на значениях  $29,91 \pm 2,14$  ОК.

В ходе анализа препаратов с помощью СЭМ, в зоне разрыва отмечалась повышенная активность тромбоцитов. Тромбоцитарная активность сопряжена с воздействием оксида азота, и если в сосудах NO блокирует агрегацию тромбоцитов, то на поверхности дефекта слизистой он создает условия для формирования пласта клеток (Коржева И. Ю. Легочные кровотечения. Комплексная диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Коржева Ирина Юрьевна. М., 2012.).

Начиная с восьмых суток течения раневого процесса (начало фазы эпителизации дефекта) на полутонких срезах было видно, как происходило застывание плазмы крови в верхних петлях капилляров. Непосредственно под полинуклеарным валом эритроциты образовали монетные столбики, наблюдалось смешанное полнокровие. Отмечено выраженное митотическое деление эндотелиальных клеток в растущих капиллярах. С первых суток от начала заболевания отмечалось увеличение суммарной длины микроциркуляторного русла.

Под влиянием экзогенного оксида азота отмечен выраженный эффект биостимуляции, нормализации системы микроциркуляции, восстановления

функциональной активности эндотелиального пласта, что способствует неоваскулогенезу.

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 самое главное способствует процессам репаративной регенерации.

## Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 4.1. Эндоскопическая картина у больных с рубцовыми стенозами пищевода

По уровню верхнего края стриктуры делили стенозы пищевода на стенозы верхней, средней и нижней трети пищевода. Во время эзофагоскопии устанавливали верхний уровень стеноза, то есть локализацию стриктуры (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Локализация стенозов пищевода в 1-й группе больных

Как видно из Рисунка 11, стенозы в 1-й группе чаще локализовались в н/3 пищевода – у 46 больных (78 %), в с/3 – у 7 (11,9 %), в в/3 пищевода – у 4 пациентов (6,7 %). У 2 больных (3,4 %) выявлены сочетанные стриктуры.

Локализация в пищеводе рубцовых стенозов у больных 2-й группы отражена на Рисунке 12.



Рисунок 12 – Локализация стенозов пищевода во 2-й группе больных

Из Рисунка 12 видно, что наиболее часто во 2-й группе больных стеноз локализовался в н/3 пищевода – 28 пациентов (52,9 %), в в/3 – у 12 (22,7 %), в с/3 – у 9 (17 %), сочетанные (тотальные и субтотальные) – у 3 (5,7 %), в области пищеводно-желудочного анастомоза – у 1 пациента (1,7 %).

Проводили оценку диаметра супрастенического отдела и зоны наибольшего сужения пищевода. Степени выраженности стеноза у пациентов 1-й и 2-й групп представлены на Рисунках 13 и 14 соответственно:

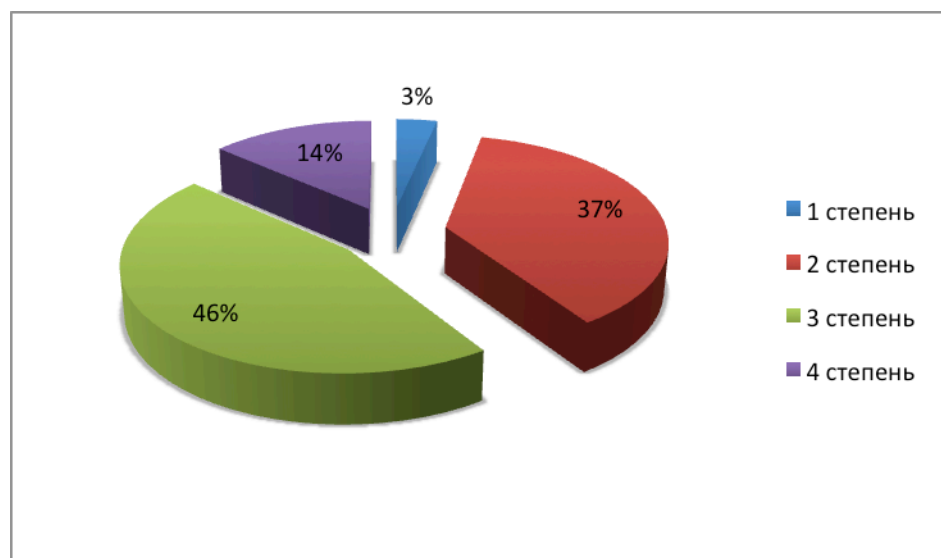


Рисунок 13 – Выраженность стеноза у пациентов 1-й группы

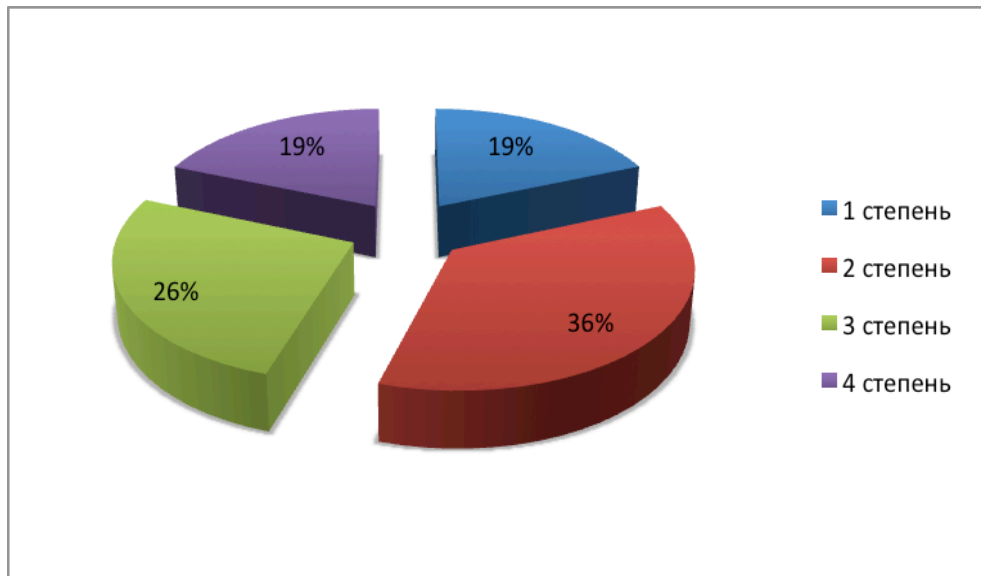


Рисунок 14 – Выраженность стеноза у пациентов 2-й группы

Из Рисунков 13 и 14 видно, что 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 %). На Рисунках 15–18 представлены эндоскопические иллюстрации пептических рубцовых стенозов пищевода различной степени выраженности:



Рисунок 5 – Б-ная Д., 58 лет. Амбулаторная карта № П17369. Диагноз: Пептический рубцовый стеноз н/3 пищевода 1-й степени. Эндофото



Рисунок 16 – Б-ной П., 72 г. История болезни № Г54510/15. Диагноз: Пептический стеноз н/3 пищевода 2-й степени. Момент введения струны, эндофото



Рисунок 17 – Б-ной Ш., 75 лет. История болезни № Г100267/15. Диагноз: Пептический стеноз пищеводно-желудочного анастомоза 3-й степени. Эндофото.

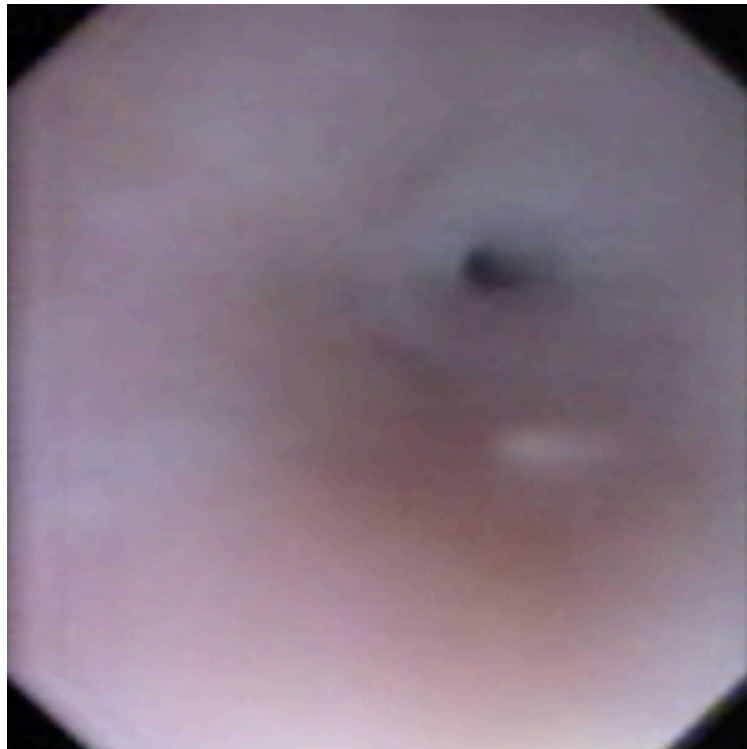


Рисунок 8 – Б-ной Щ., 50 лет. История болезни № 38495/14. Диагноз: Послеожоговый стеноз с/3 пищевода 4-й степени. Эндофото

Если при использовании эндоскопа среднего калибра (9,6 мм) удавалось провести его за область стриктуры, 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 серийный неспециализированный эндоскоп среднего диаметра, его заменяли на «ультратонкий» (4,9 мм) эндоскоп.

У 12 пациентов (13,4 %) не удалось пройти за зону стеноза эндоскопом диаметром 4,9 мм, тогда как у 100 больных (89,3 %) удалось осмотреть нижележащие отделы вплоть до 12-перстной кишки.

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

Распределение больных в зависимости от степени выраженности стеноза и протяженности сужения пищевода отображено в Таблице 10.

Таблица 10 – 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 10, чаще всего встречались короткие стриктуры со II и III степенями сужения – у 79 больных (70,5 %;  $p < 0,005$ ).

При эндоскопическом осмотре пищевода оценивали состояние слизистой оболочки: цвет; наличие эрозий, язв и их количество.

Для оценки выраженности (степени) эзофагита использовали Лос-Анджелесскую (1998 г.) классификацию эзофагитов (Таблица 11):

*Степень А* – одно или несколько повреждений слизистой, каждое не более 5 мм;

*Степень В* – одно или более повреждений слизистой оболочки более 5 мм;

*Степень С* – одно или несколько поражений слизистой, располагающиеся по складкам и между ними, но занимает мене 75 % окружности пищевода;

*Степень D* – повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие более 75 % его окружности.

Таблица 11 – Распределение наблюдений по степени эрозивного эзофагита в зависимости от этиологии рубцового стеноза пищевода

Причины стеноза пищевода	Степень эзофагита n (%)				Итого n (%)
	A	B	C	D	
Химический ожог	2 (1,8)	1 (0,9)	-	-	3 (2,7)
Рефлюкс-эзофагит	21 (18,5)	7 (6,2)	2 (1,8)	-	30 (27,0)
Всего	23 (20,5)	8 (7,1)	2 (1,8)	-	33 (29,5)



Как видно из Таблицы 11, эрозивно-язвенные поражения пищевода реже наблюдались у пациентов с химическими ожогами пищевода (3 больных – 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 намного чаще (30 пациентов – 27 %).

## 4.2. Результаты бужирования стриктур пищевода

Во время одного сеанса бужирования последовательно вводили от 1 до 3 бужей возрастающего диаметра (Таблица 12).

Таблица 12 – Количество бужей, примененных в ходе 1 сеанса дилатации у пациентов с различной выраженностью (степень, протяженность) стриктуры пищевода: n (%)

Кол-во бужей за один сеанс	Стриктуры							
	Короткие n = 107				Протяженные n = 5			
	Степень стеноза				Степень стеноза			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	-	2 (1,9)	21 (19,6)	8 (7,5)	-	1 (29)	2 (40)	2 (40)
2	5 (4,7)	27 (25,2)	14 (13,1)	2 (1,9)	-	-	-	-
3	13 (12,1)	11 (10,3)	4 (3,7)	-	-	-	-	-

Из Таблицы 12 видно, что при протяженных стриктурах пищевода независимо от степени стеноза вводили не более 1 бужа за один сеанс дилатации (5 пациентов – 4,5 %). А при коротких стриктурах и невысокой степени стеноза (I и II) вводили 3 бужа последовательно за один сеанс бужирования 24 пациентам (21,4 %).

При проведении корреляционного анализа Пирсона выявлена обратная умеренная зависимость между степенью стеноза пищевода и количеством бужей, использованных за 1 сеанс дилатации пищевода ( $r = -0,665$ ;  $p < 0,001$ ) (Рисунок 19).

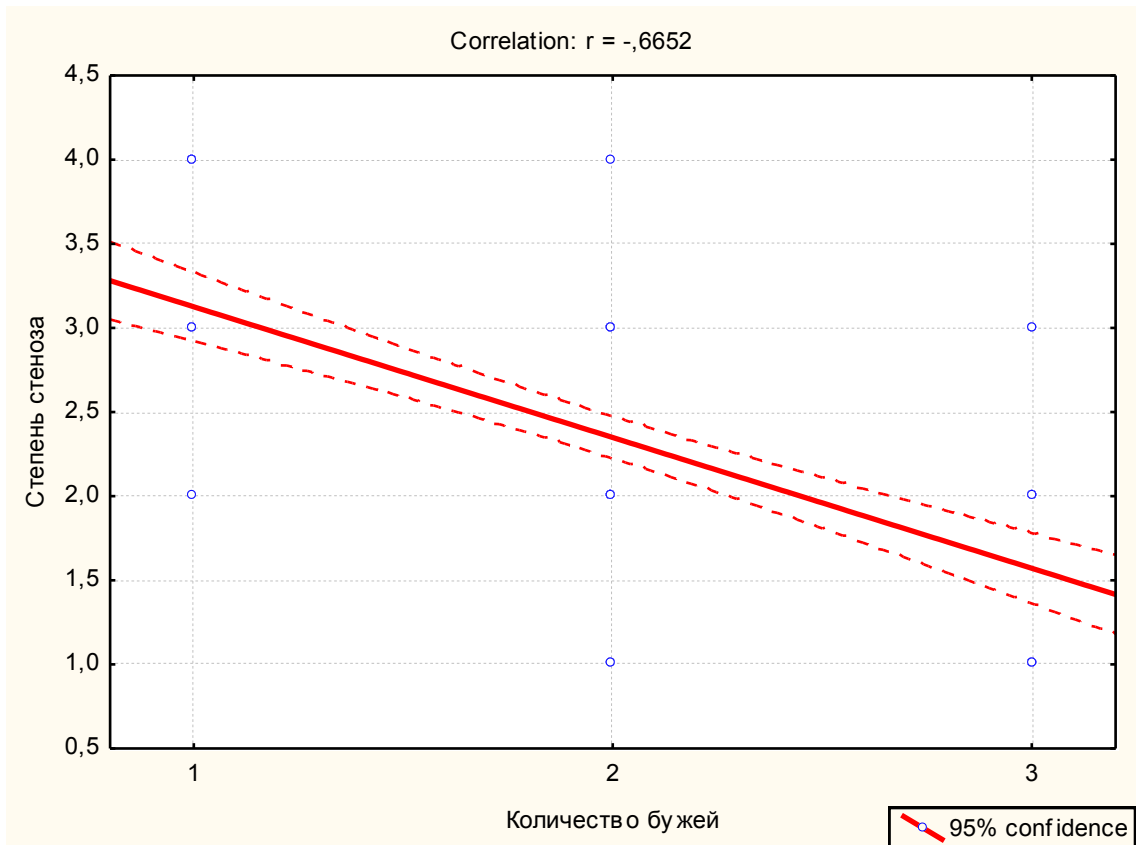


Рисунок 19 – Зависимость между степенью стеноза и количеством использованных бужей за 1 сеанс дилатации пищевода

Таким образом, количество вводимых бужей зависело от степени и протяженности стеноза, а также от субъективно оцениваемого состояния пациента: чем выше степень сужения просвета пищевода и протяженнее стриктура, тем меньше бужей вводили за один сеанс дилатация.

Количество сеансов бужирования колебалось от 2 до 9, что зависело от степени стеноза и раскрытия просвета пищевода (мы, насколько позволяла реальная клиническая ситуация, стремились восстановить просвет пищевода до диаметра до 15 мм) (Таблица 13).

Как видно из Таблицы 13, 8-9 сеансов бужирования потребовалось у больных с короткими стриктурами пищевода с высокой степенью стеноза (III и IV степень) – 26 больных (23, %). Пациентам с протяженными стенозами пищевода проводили от 4 до 9 сеансов, то есть количество сеансов за один курс не зависело от протяженности суженного отдела пищевода.

Таблица 13 – Количество сеансов бужирования за 1 курс дилатации в зависимости от степени стеноза и протяженности стриктуры

Кол-во сеансов за 1 курс	Стриктуры							
	короткие				протяженные			
	Степень стеноза n (%)				Степень стеноза n (%)			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
2-3	13 (11,6)	9 (8)	-	-	-	-	-	-
4-5	5 (4,5)	27 (24,1)	4 (3,6)	1 (0,9)	-	1 (0,9)	-	-
6-7	-	2 (1,8)	14 (12,5)	4 (3,6)	-	-	2 (1,8)	-
8-9	-	2 (1,8)	21 (18,7)	5 (4,5)	-	-	-	2 (1,8)

С помощью корреляционного анализа Пирсона выявлена сильная прямая зависимость количества сеансов бужирования (за 1 курс) от степени стеноза пищевода ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ), а именно, чем сильнее выраженность стеноза, тем больше требуется сеансов дилатации (для достижения положительных результатов лечения) (Рисунок 20).

Выполнен анализ данных по количеству проводимых сеансов бужирования в зависимости от этиологии стеноза. Достоверных различий не выявлено ( $p = 0,95$ ; критерий Хи-квадрат), то есть количество сеансов бужирования не зависело от этиологии рубцовых стриктур пищевода.

Хорошим результатом лечения считали расширение просвета пищевода в области суженного участка до 14-15 мм (59 пациентов – 52,7 %), если при этом пациент мог употреблять пищу любой консистенции. Удовлетворительным результатом считали расширение стриктуры от 10 до 14 мм (39 больных – 34,8 %). К неудовлетворительным результатам относили восстановление просвета пищевода до диаметра 8-9 мм (14 пациентов – 12,5 %). Неудовлетворительные результаты лечения были обусловлены длительностью существования рубцовой деформации и формированием, в этой связи, массивных, протяженных, грубых рубцовых изменений стенки, стенозирующих пищевод.

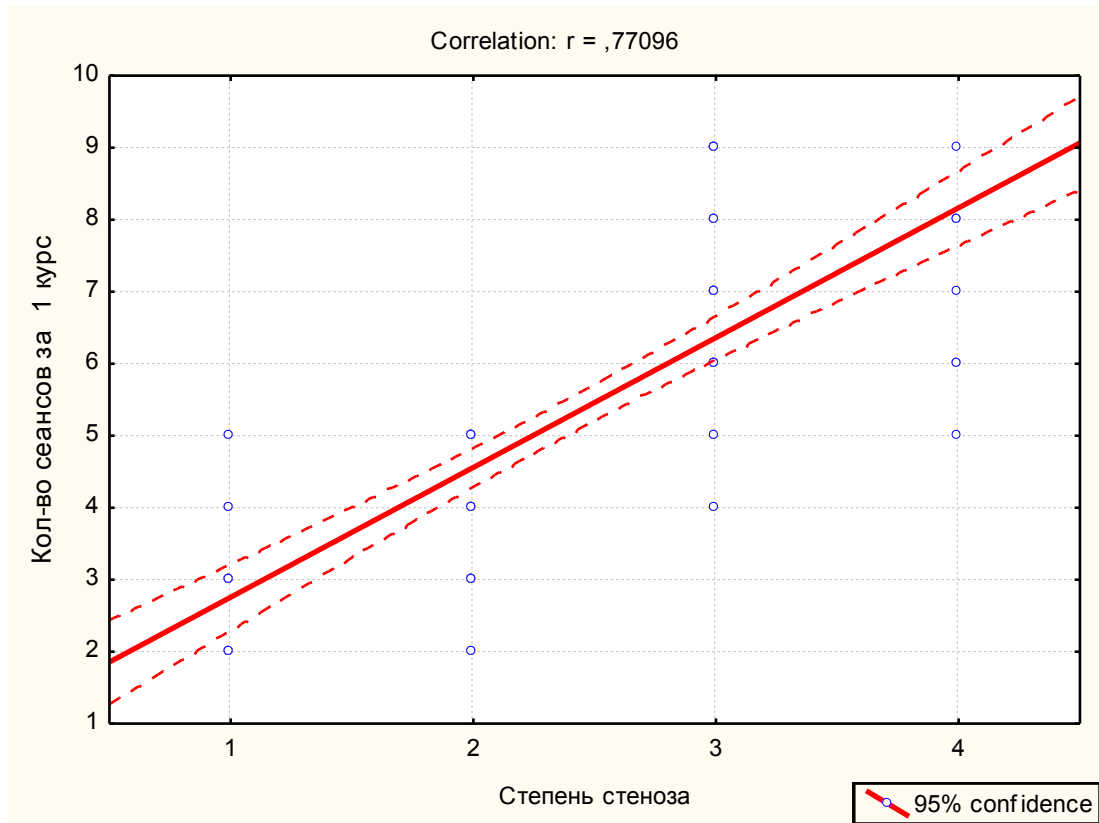


Рисунок 20 – Количество сеансов бужирования за 1 курс дилатации в зависимости от степени стеноза стриктур.

Хорошие и удовлетворительные результаты были достигнуты с сопоставимой частотой у мужчин и у женщин и составили 48 (42,9 %) и 50 (44,6 %), при этом статистически значимых различий между женщинами и мужчинами не выявили ( $p > 0,05$ ) соответственно (см. Таблицу 14).

Таблица 14 – Результаты бужирования в зависимости от пола пациентов – n (%)

Результаты бужирования	мужчины	женщины	p (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 15).

Таблица 15 – Результаты бужирования пищевода в зависимости от этиологии стеноза – n (%)

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

Как видно из Таблицы 15, послеожоговые стриктуры хуже поддаются лечению (хорошие результаты значительно чаще достигаются при пептических стенозах  $p < 0,05$ ). Это связано с тем, что при химических ожогах пищевода формируются более грубые рубцы.

#### **4.2.1 Непосредственные результаты лечения больных 1-й группы**

Результаты бужирования зависели от степени выраженности стеноза, а именно: хорошие и удовлетворительные результаты чаще были получены у 30 пациентов (50,6 %) с 1-й и 2-й степенями стеноза пищевода, тогда как неудовлетворительные результаты были получены у 10 больных (16,9 %) с 3-й и 4-й степенями стеноза пищевода (Таблица 16; Рисунки 21, 22).

Таблица 16 – Результаты бужирования стриктур пищевода у пациентов 1-й группы в зависимости от степени выраженности стеноза – n (%)

<i>Результаты бужирования</i>	<i>1-я степень</i>	<i>2-я степень</i>	<i>3-я степень</i>	<i>4-я степень</i>	<i>Всего</i>
Хорошие	8 (13,6)	13 (22)	7 (11,9)	-	28 (47,5)
Удовлетворительные	-	9 (15,3)	11 (18,6)	1 (1,7)	21 (35,6)
Неудовлетворительные	-	-	9 (15,3)	1 (1,7)	10 (16,9)
Итого	8 (18,9)	22(37,3)	27(45,8)	2 (3,4)	59 (100)

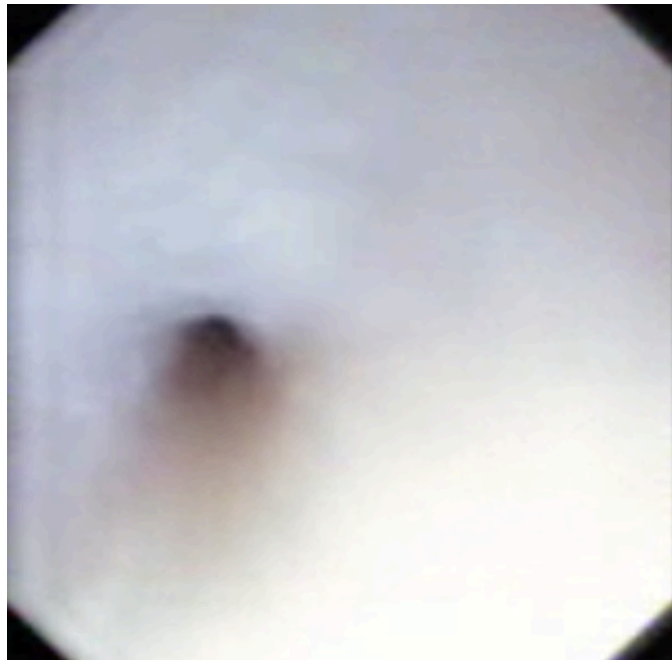


Рисунок 21 – Б-ной Щ., 50 лет. История б-ни № 38495/14. Диагноз: Послеожоговый стеноз н/3 пищевода 4-я степень. Эндоскопическая картина до 1-го сеанса бужирования. Эндофото

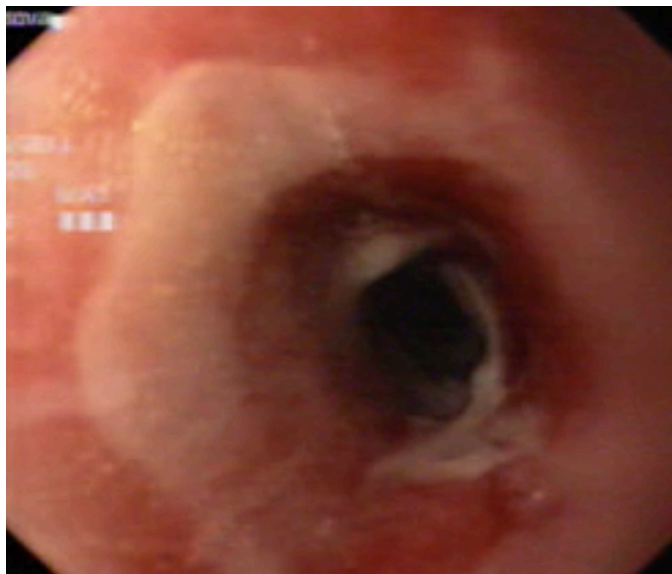


Рисунок 22 – Тот же пациент. Эндоскопическая картина после 7 сеансов дилатации пищевода. Достигнуто расширение стриктуры до 8-9 мм. Эндофото

Проанализированы сроки эпителизации разрывов слизистой у всех пациентов после проведенных курсов дилатации, на основании данных контрольных эзофагоскопий, проводимых через 1 день (Таблица 17, Рисунок 23).

Таблица 17 – Сроки эпителизации слизистой пищевода после курсов бужирования – n (%)

Сроки эпителизации (сутки)	Этиология стеноза			Всего
	Химический ожог	Рефлюкс-эзофагит	<i>p</i>	
5-7	–	1 (1,7)	0,9235	1 (2,3)
8-10	1 (1,7)	–	0,5332	1 (6,7)
11-13	4 (6,8)	5 (8,5)	0,2215	9 (15,2)
14-16	6 (10,2)	21 (35,6)	0,6017	27 (45,8)
> 16	4 (6,8)	17 (28,8)	0,3816	21 (35,6)
Итого	15 (25,4)	44 (74,6)		59 (100)

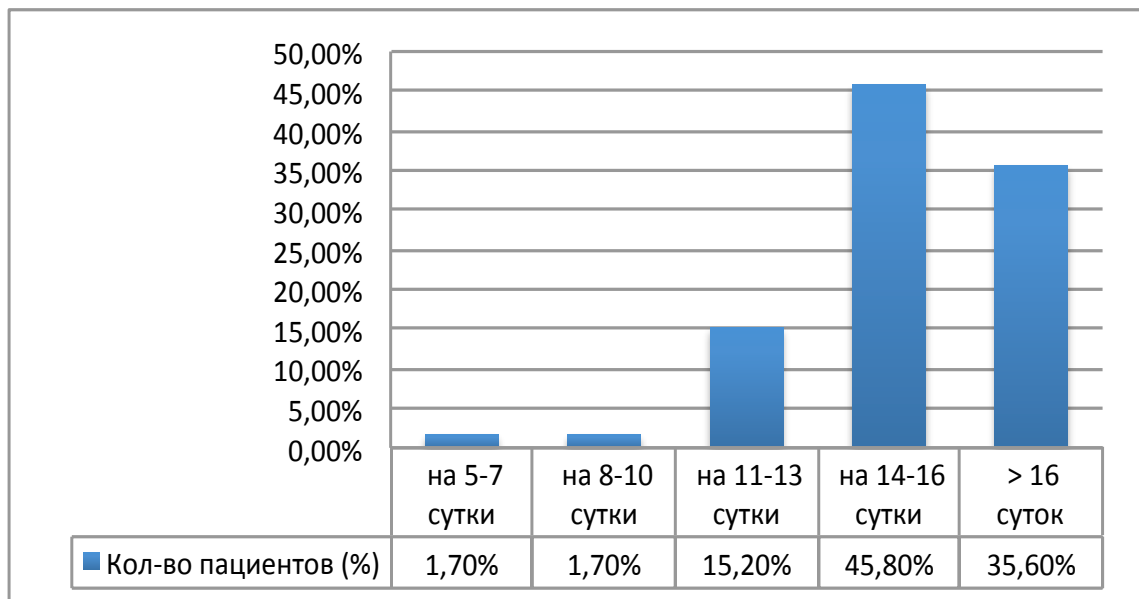


Рисунок 23 – Сроки эпителизации ассоциированных с бужированием повреждений слизистой пищевода (1-я группа)

Как видно из Таблицы 17 и Рисунка 23, разрывы слизистой пищевода после бужирования стенотических стриктур органа чаще (81,4 %) эпителизировались к 14–16 суткам (45,8 % пациентов) и в более поздние сроки (35,6 % больных). Сроки эпителизации разрывов слизистой пищевода в зависимости от этиологии стеноза представлены в Таблице 18 и на Рисунке 24.

Таблица 18 – Сроки эпителизации слизистой пищевода в зависимости от этиологии стеноза

Сроки эпителизации ( $M \pm \sigma$ , сут.)	Этиология стеноза			Всего N = 59
	Химический ожог n = 15	Рефлюкс- эзофагит n = 44	<i>p</i> (критерий Манна – Уитни)	
Средняя продолжительность эпителизации	14,6 ± 3,1	15,7 ± 2,9	0,1821	15,5 ± 2,9

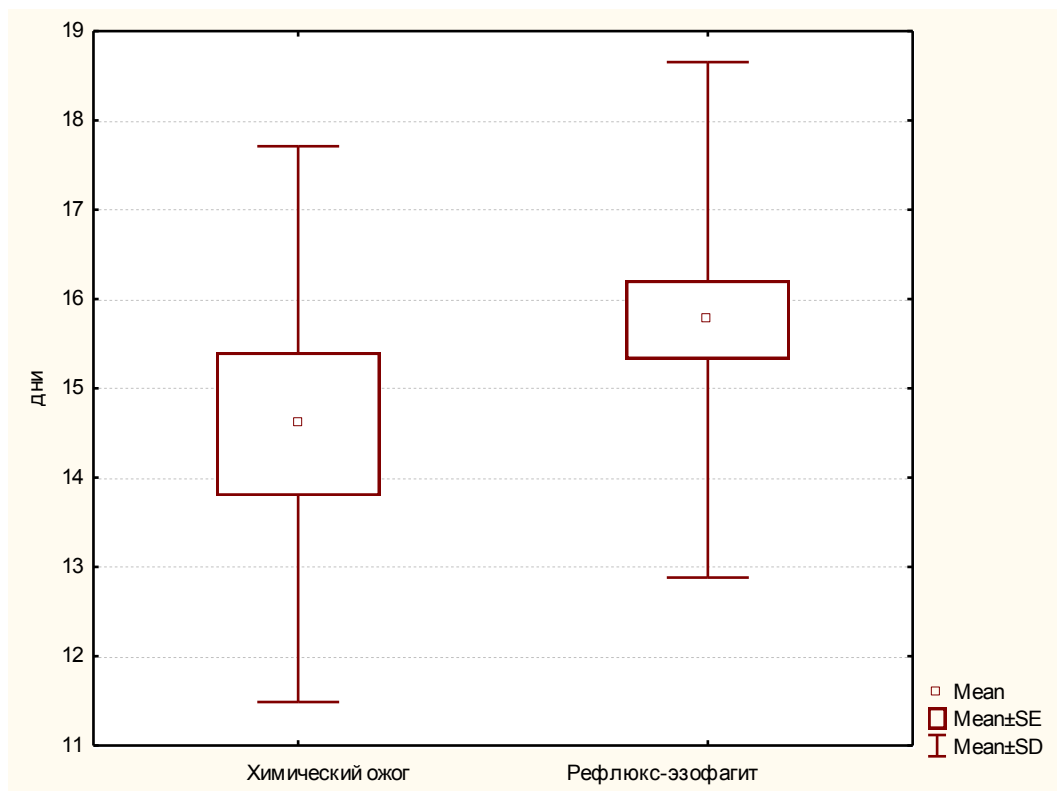


Рисунок 24 – Сроки эпителизации слизистой пищевода в зависимости от этиологии стеноза

Таким образом, статистически значимых различий в скорости эпителизации поврежденных участков слизистой при разной этиологии стеноза не выявлено ( $p = 0,1821$ ).

Осложнений при лечении пациентов 1-й группы не отмечено. При достижении искомого результата (у пациента восстановилась возможность питаться пищей любой, либо полужидкой консистенции), курс лечения считали завершенным с рекомендациями проведения в перспективе курса бужирования при появлении симптомов дисфагии.



#### 4.2.2. Непосредственные результаты лечения больных 2-й группы

Хорошие и удовлетворительные результаты бужирования чаще отмечались у пациентов с 1-й и 2-й степенями стеноза пищевода (29 больных – 54,8 %) (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты бужирования стриктур пищевода у пациентов 2-й группы в зависимости от степени выраженности стеноза – n (%)

Результаты бужирования	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	Всего
Хорошие	10 (18,9)	10 (18,9)	5 (9,4)	6 (11,3)	31 (58,5)
Удовлетворительные	-	9 (17)	9 (17)	-	18 (34)
Неудовлетворительные	-	-	-	4 (7,5)	4 (7,5)
Итого	10 (18,9)	19 (35,9)	14 (26,4)	10 (18,9)	53 (100)

Получена умеренная обратная зависимость между степенью стеноза и результатами бужирования ( $r = -0,422$ ;  $p < 0,05$ ).

После проведения сеанса бужирования у всех пациентов разрывы слизистой оболочки в области стеноза были либо поверхностными, либо имели среднюю глубину, и неровные края. Отмечалась незначительная или умеренная кровоточивость.

Проведенные исследования (Глава 3) показали, что под воздействием оксида азота значительно возрастает функциональная активность эндотелиальных клеток, что положительно сказывается на трофике окружающих тканей и, следовательно, ускоряется процесс репаративной регенерации. Это позволило нам включить оксид азота в комплексное лечение больных второй группы со стенозом пищевода.

При инфузии 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 (Рисунки 25–29).

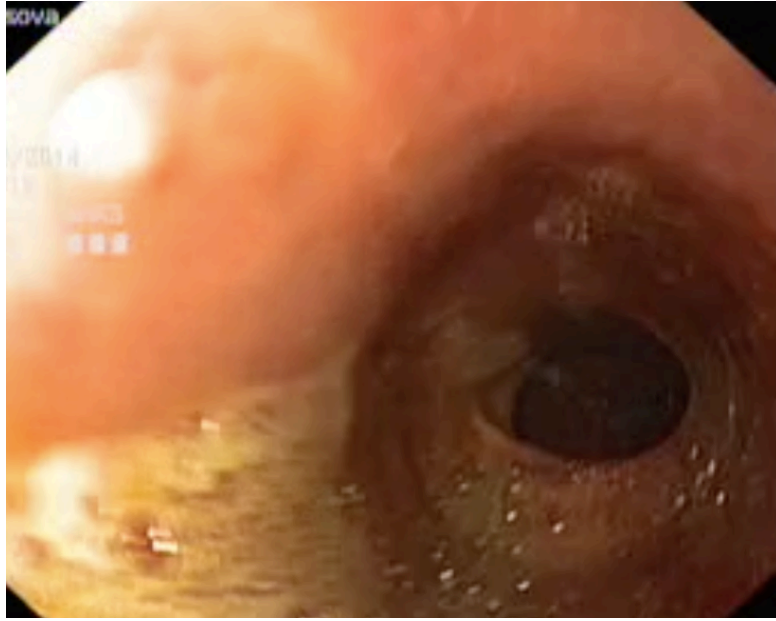


Рисунок 25 – Б-ная Б, 72 г. История б-ни № 10307/14. Диагноз: Пептический стеноз в/3 пищевода 3-й степени. Состояние до бужирования. Эндофото

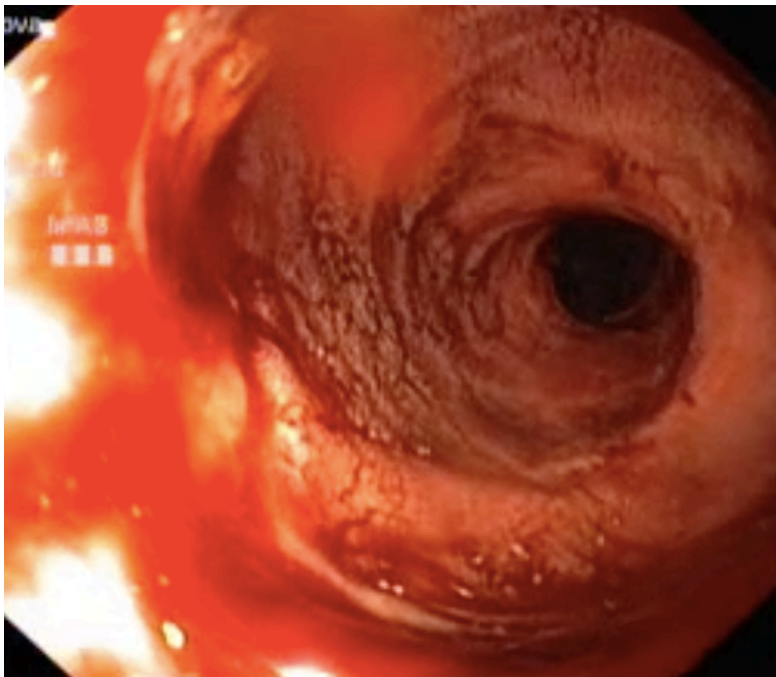


Рисунок 26 – Та же пациентка после проведения сеанса бужирования. Поверхностные надрывы слизистой, умеренное кровотечение. Эндофото

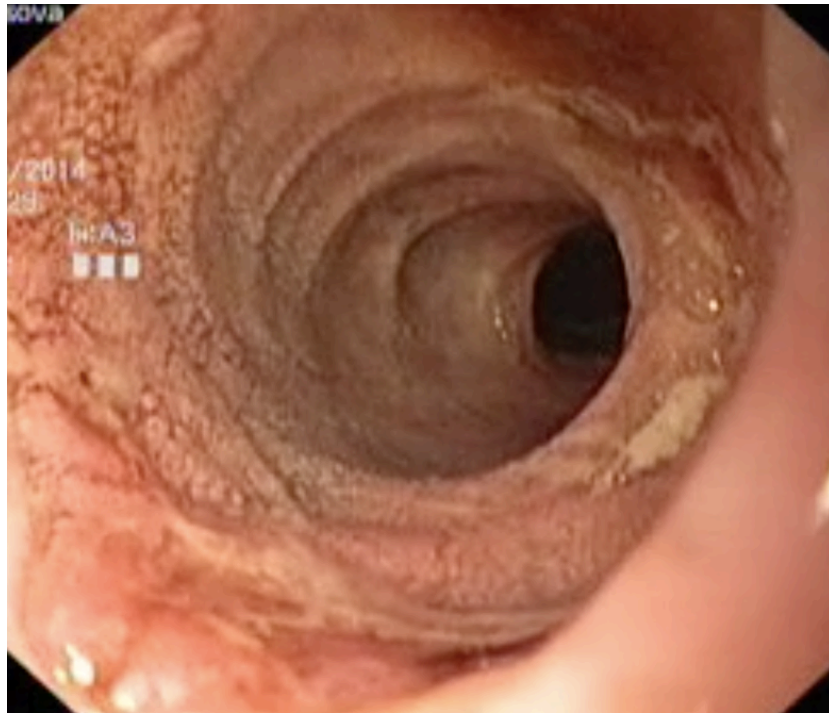


Рисунок 27 – Та же пациентка после проведения сеанса NO-терапии сразу же после сеанса бужирования. Визуально кровотечение остановлено, рельеф поверхности слизистой подчеркнут. Эндофото

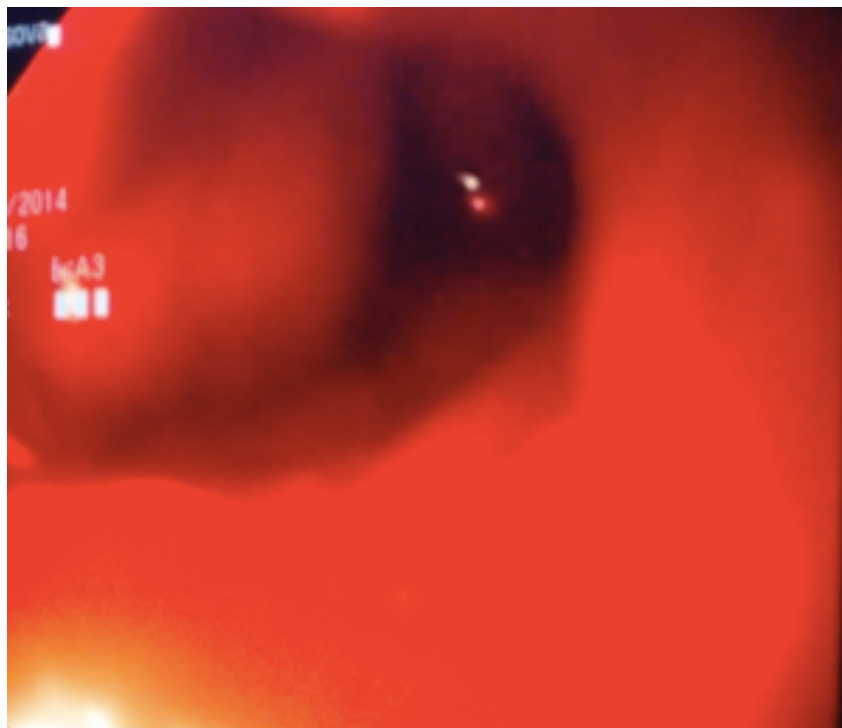


Рисунок 28 – Б-ная Т, 73 г. История б-ни № 6106/15. Диагноз: Пептический стеноз н/3 пищевода 3-й степени. Состояние после 3-х сеансов бужирования. Умеренное кровотечение из разрывов слизистой. Эндофото



Рисунок 29 – Та же пациентка. Момент инсуффляции оксида азота после проведенного третьего сеанса бужирования. По визуальной картине – кровотечение остановлено. Эндофото

Способность оксида азота влиять на остановку кровотечения объясняется тем, что под воздействием оксида азота на поверхности дефекта слизистой оболочки образуется пласт клеток (тромбоцитов), которые в свою очередь мигрируют из кровеносного русла. Это способствует моментальной остановке кровотечения.

При введении оксида азота в просвет пищевода было отмечено, что все пациенты ощущали легкое тепло в области грудной клетки, при этом ни один из них не предъявлял жалобу на появление болевых ощущений в груди. Процедура лечения у всех больных проходила без осложнений.

В Таблице 20 и на Рисунке 30 представлены сроки заживления разрывов слизистой после проведенных курсов бужирования и терапии оксидом азота у пациентов 2-й группы.

Таблица 20 – Сроки эпителизации слизистой пищевода после курсов бужирования – n (%)

Сроки эпителизации, (сутки)	Этиология стеноза			Всего
	Химический ожог	Рефлюкс-эзофагит	<i>p</i>	
5–7	3 (5,7)	7 (13,2)	0,6553	10 (18,9)
8–10	8 (15,1)	10 (18,9)	0,0157	18 (34)
11–13	–	14 (26,3)	0,2136	14 (26,3)
14–16	1 (1,9)	7 (13,2)	0,3908	8 (15,1)
более 16	1 (1,9)	2 (3,8)	0,7152	3 (5,7)
Итого	13 (24,6)	40 (75,4)		53 (100)

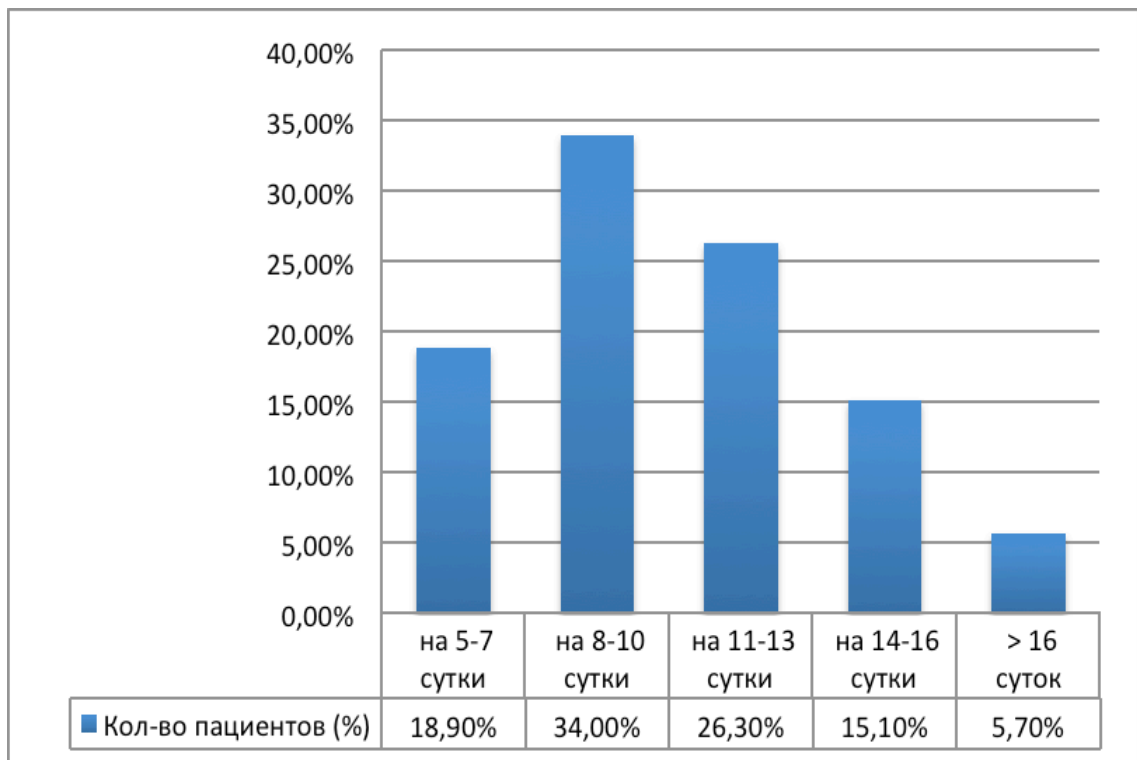


Рисунок 30 – Сроки эпителизации ассоциированных с бужированием повреждений слизистой пищевода (2-я группа)

Как видно из Таблицы 20 и Рисунка 30, эпителизация разрывов в области стеноза происходила уже на 5–7 сутки (10 пациентов – 18,8 %), у большей части больных (18 человек – 34 %) эрозии и язвы эпителизовались на 8–10 сутки (Рисунки 31–35).



Рисунок 31 – Б-ная Б., 73 г. История б-ни № 52605/13. Диагноз: Рубцовый стеноз в/3 пищевода. Пептическая язва пищевода. Первичный осмотр. Эндофото

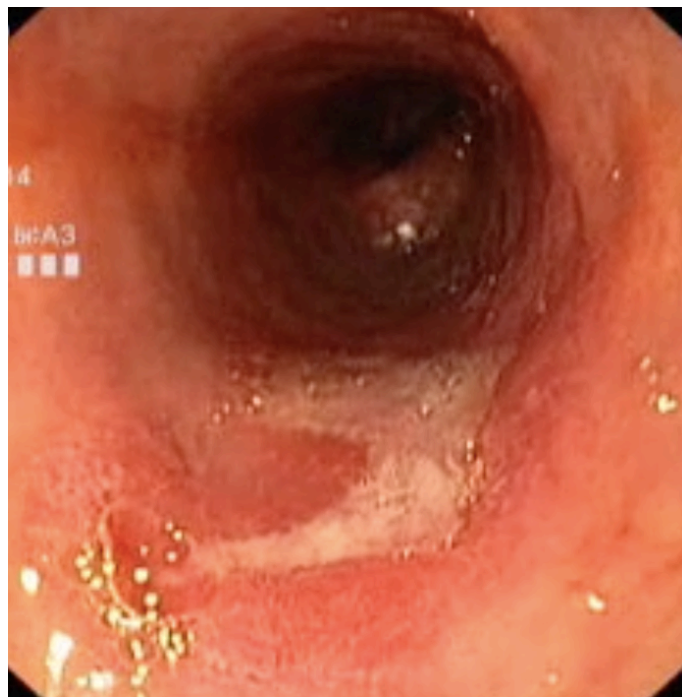


Рисунок 32 – Та же пациентка. После 2-х сеансов NO-терапии (на 4-е сутки). Эндофото

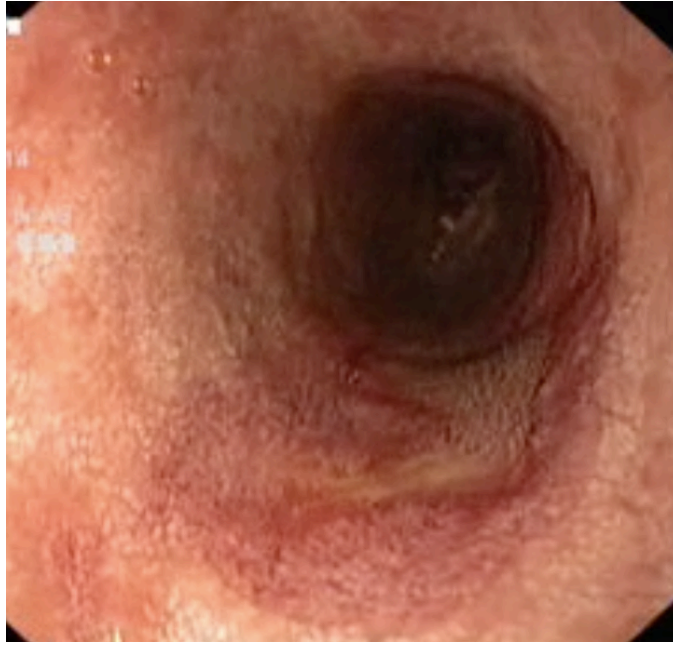


Рисунок 33 – Та же пациентка. После 3-х сеансов NO-терапии (на 6-е сутки). Эндофото

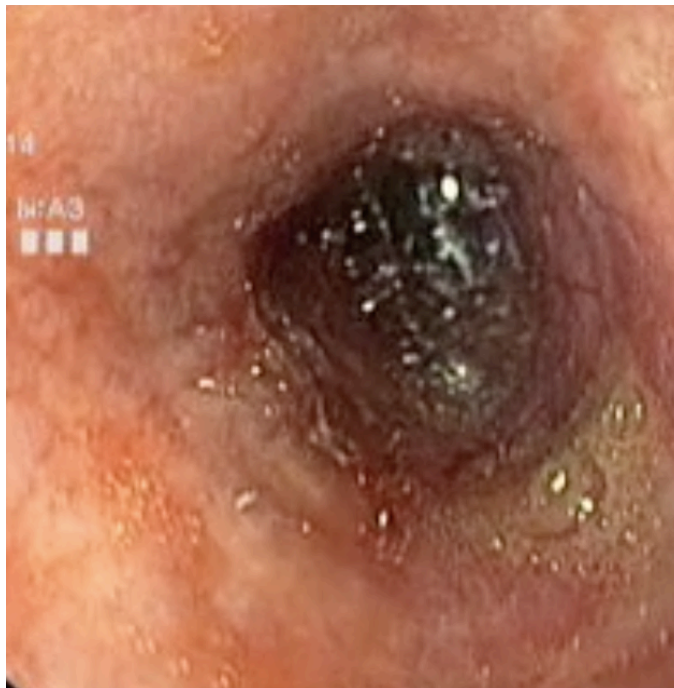


Рисунок 34 – Та же пациентка. После 4-х сеансов NO-терапии (8-е сутки): язва эпителизовалась. Эндофото.

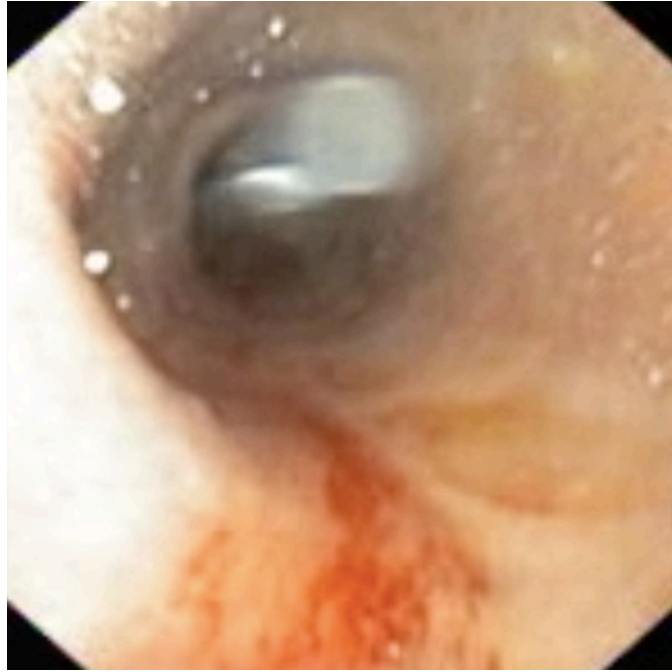


Рисунок 35 – Та же пациентка. Рубец на месте язвы пищевода. Эндоскопическая картина через 14 суток от начала применения оксида азота (после 8 сеансов NO-терапии). Эндофото

Сроки эпителизации разрывов слизистой пищевода в зависимости от этиологии стеноза представлены в Таблице 21 и на Рисунке 36.

Выявлены статистически значимые различия в скорости эпителизации поврежденных участков слизистой пищевода при разной этиологии стеноза ( $p = 0,008$ ), а именно процесс эпителизации разрывов слизистой после курсов бужирования пищевода при послеожоговых стенозов дольше, чем при пептических стриктурах.

Таблица 21 – Сроки эпителизации слизистой в зависимости от этиологии стеноза

Сроки эпителизации ( $M \pm \sigma$ , сут.)	Этиология стеноза			Всего N = 59
	Химический ожог n = 13	Рефлюкс- эзофагит n = 40	p (критерий Манна – Уитни)	
Средняя продолжительность эпителизации	$8,0 \pm 1,4$	$10,3 \pm 2,4$	<b>0,0081</b>	$9,8 \pm 2,3$



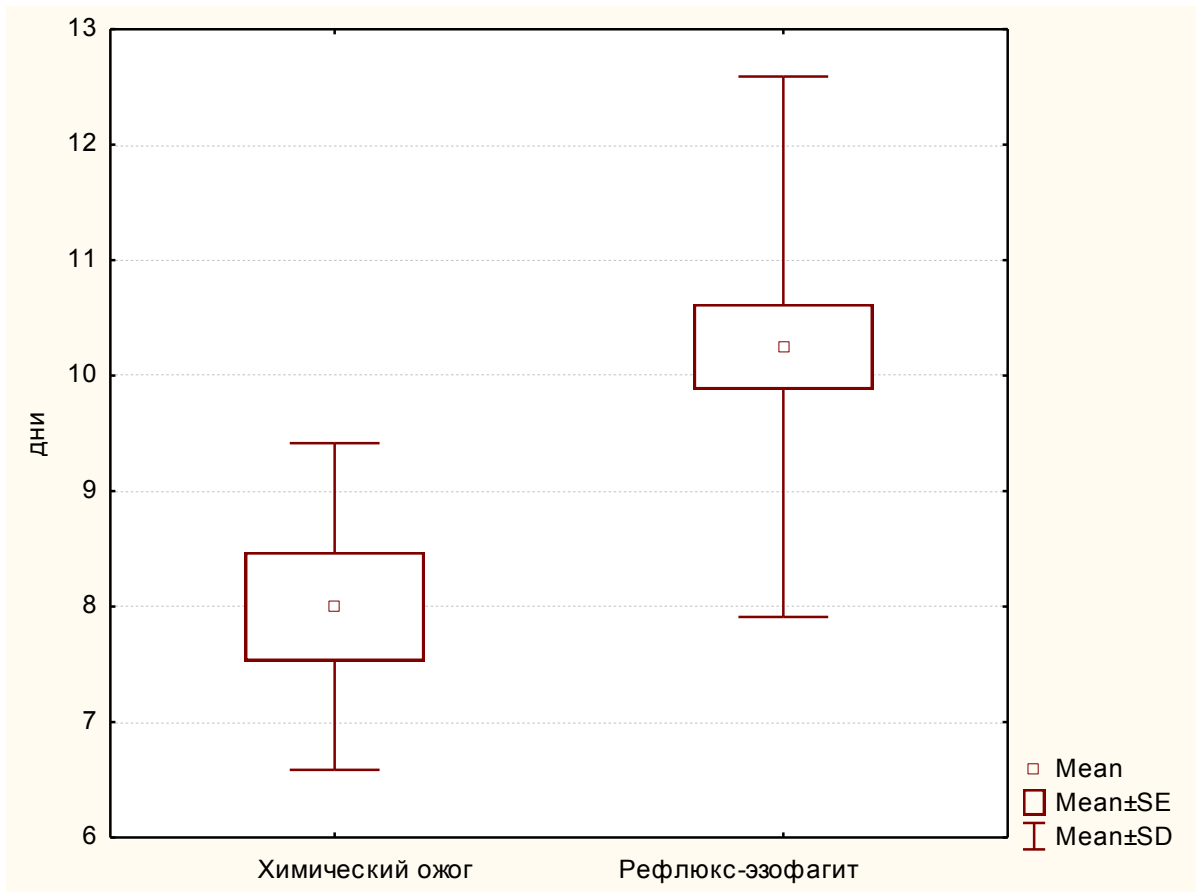


Рисунок 36 – Сроки эпителизации слизистой в зависимости от этиологии стеноза

При сравнении сроков эпителизации слизистой дилатируемых стенозов в обеих группах больных, выявлены статистически значимые различия, которые доказывают положительный эффект применения оксида азота (Таблица 22, Рисунок 37).

Таблица 22 – Сроки эпителизации слизистой пищевода в обеих группах в зависимости от этиологии стеноза

Этиология стеноза	Средняя продолжительность эпителизации (M ± σ, сут.)		
	1 группа (n = 59)	2 группа (n = 53)	p (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>

Из Таблицы 22 видно, что эпителизации разрывов слизистой пищевода после проведенных сеансов бужирования во 2-й группе происходит в среднем сроки  $9,8 \pm 2,3$  сут., в 1-й группе –  $15,5 \pm 2,9$ .

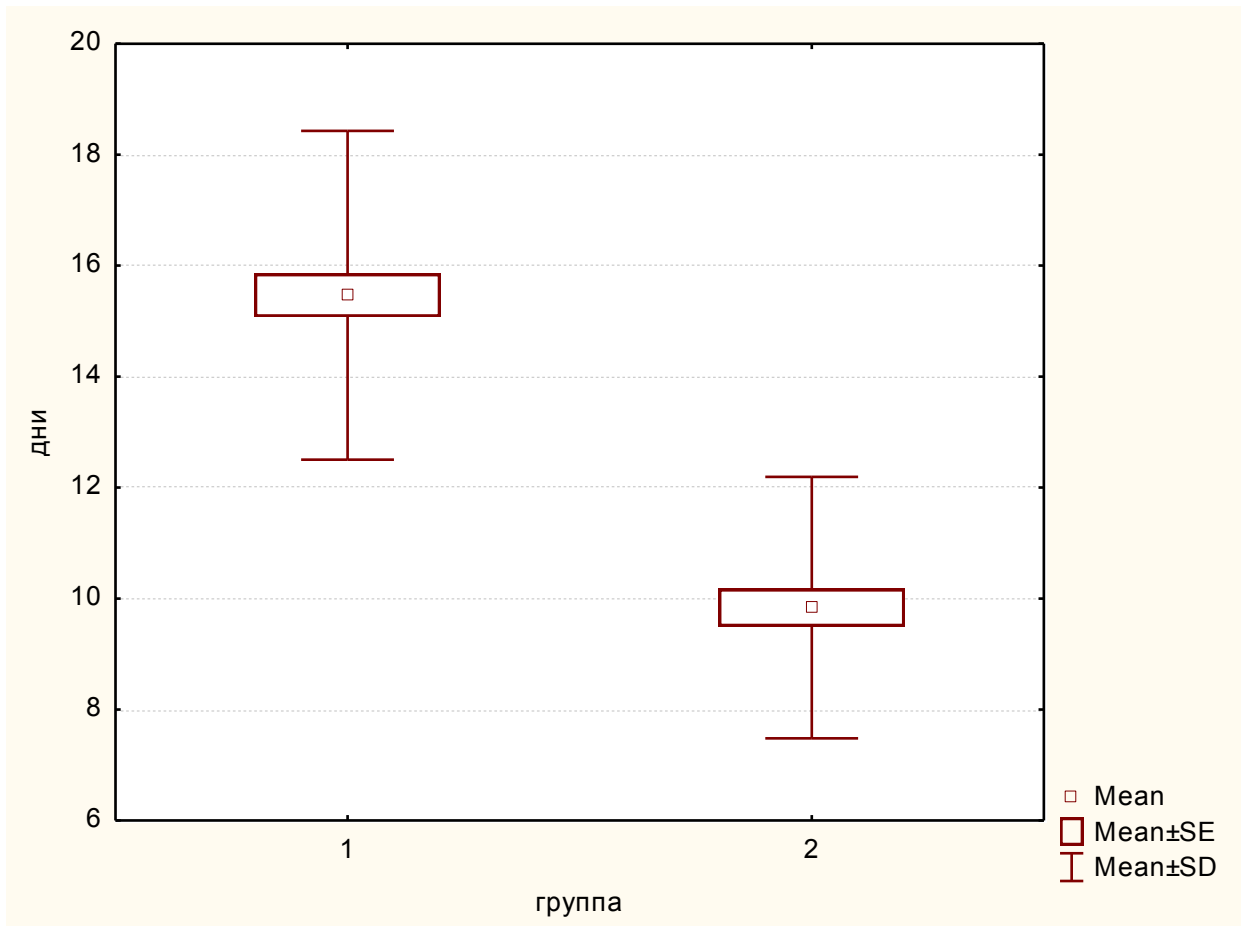


Рисунок 37 – Сроки эпителизации слизистой в обеих группах в зависимости от этиологии стеноза

Таким образом, из Таблицы 22 и Рисунка 37 видно, что применение оксида азота после каждого сеанса бужирования уменьшает сроки эпителизации дефектов слизистой пищевода в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

#### **Клиническое наблюдение.**

Больной Б., 54 г. Клинический диагноз: рубцовый стеноз нижней трети пищевода II степени, осложненный эрозивно-язвенным эзофагитом. Протяженность рубцового сужения около 2 см. На базе больницы им. С. П. Боткина было проведено 7 курсов эндоскопического бужирования с периодичностью курсов 1 раз в 6–8 месяцев. При этом курс лечения состоял из 6 сеансов, каждый из которых включал процедуру бужирования с последующим воздействием оксидом азота. С терапевтической целью после каждого сеанса бужирования для остановки кровотечения и ускорения эпителизации эрозий и язв

проводилась обработка всей поверхности зоны стеноза и прицельно – области разрывов слизистой оболочки, включая слизистый и подслизистый слои, а также эрозивно-язвенных дефектов стенки пищевода оксидом азота от аппарата «Плазон» в течение 1 мин при его содержании в газовом потоке 300 ppm. Применение оксида азота обеспечивало достижение окончательного гемостаза (Рисунки 38, 39).

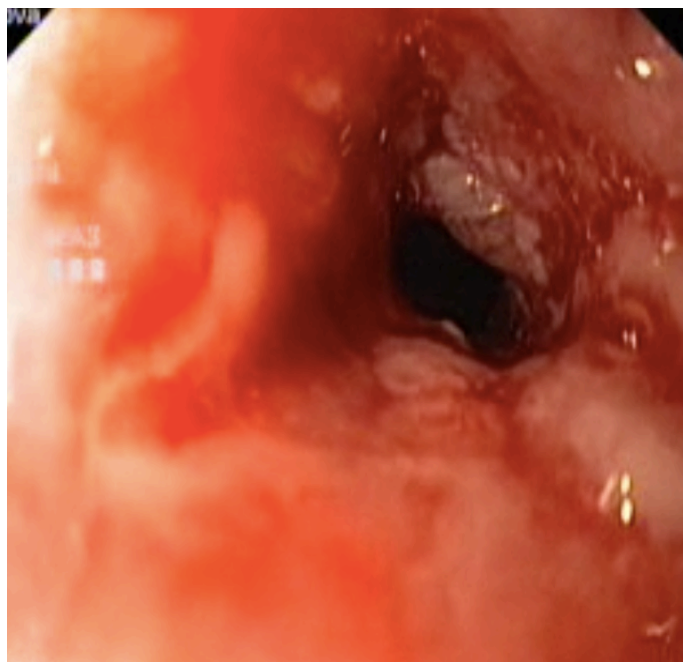


Рисунок 38 – Б-ной Н. 54 г. История болезни №93342/14. Диагноз: Пептический стеноз н/3 пищевода 2-й степени. Состояние после 2-го сеанса бужирования. Умеренное кровотечение из области разрывов слизистой оболочки. Эндофото

Через 6 мес. пациент жалоб не предъявляет, пища проходит хорошо, болей за грудиной нет. При повторном эндоскопическом исследовании в зоне стеноза определяются нежные рубцы. Эндоскоп диаметром 9,6 мм свободно низведен за зону стеноза. Эрозий и язв нет. В течение 1,5 лет в проведении повторных курсов бужирования необходимость не возникала. Достигнуто клиническое излечение. Больной продолжает наблюдаться в динамике.

Таким образом:

1. Анализ показал, что, высокая степень стеноза и большая протяженность стриктуры ограничивают количество бужей, вводимых за 1 сеанс дилатации, а

также увеличивают число проводимых сеансов бужирования пищевода за 1 курс эндоскопического лечения.

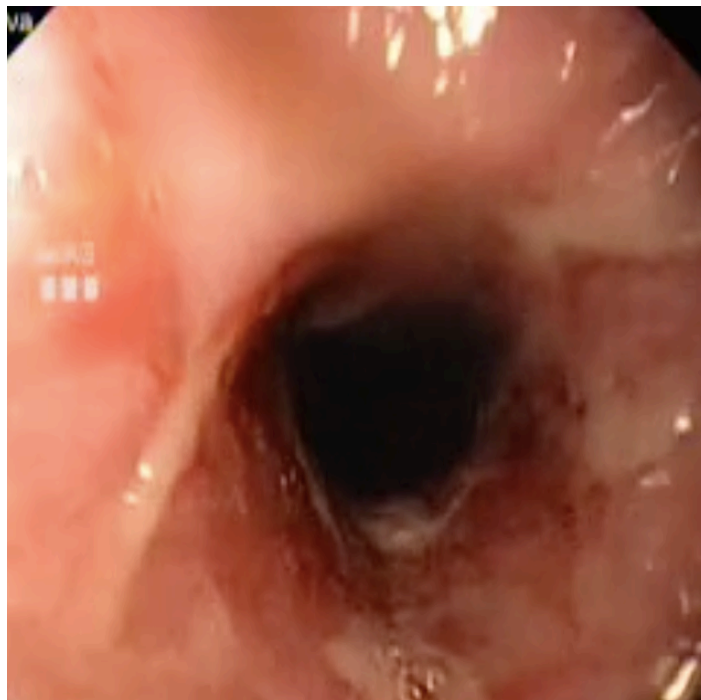


Рисунок 39 – Тот же пациент. Момент инсуффляции оксида азота после проведенного сеанса бужирования № 2. Гемостаз достигнут применением оксида азота. Эндофото

2. Хорошие результаты лечения были получены в 3 раза чаще во второй группе больных с применением оксида азота после бужирования. Пол пациентов не влияет на результаты бужирования.

3. Рубцовые стенозы вследствие химических ожогов хуже поддаются лечению, чем пептические стриктуры.

4. При небольшой степени стеноза просвета пищевода получено достоверно больше ( $p < 0,05$ ) хороших и удовлетворительных результатов лечения.

5. Применение оксида азота после каждого сеанса бужирования сокращает сроки эпителизации дефектов слизистой пищевода в 1,6 раза. Сроки эпителизации в целом не зависят от этиологии и степени выраженности стеноза. Однако, применение оксида азота в большей мере сокращает сроки эпителизации слизистой в области дилатированных послеожоговых стенозов.

## Глава 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РУБЦОВЫМИ СТЕНОЗАМИ ПИЩЕВОДА

Основным критерием оценки отдаленных результатов считали частоту рецидивов стеноза. Проведен анализ факторов, влияющих на частоту возникновения ранних рестенозов в каждой группе за период с 2013 по 2015 гг., среди пациентов, ( $n = 98 - 87,5 \%$ ), у которых были получены хорошие и удовлетворительные результаты лечения стенозов пищевода. Среди них было 33 мужчины (33,7 %) и 65 женщин (66,3 %). В каждой группе (1-я – лечение путем эндоскопического бужирования стеноза; 2-я – эндоскопическое лечение путем бужирования стеноза + NO-терапия) по 49 пациентов.

В основу анализа причин ранних рецидивов стеноза пищевода положено изучение влияния ряда факторов:

- возраст;
- пол;
- наличие изжоги;
- продолжительность заболевания;
- количество бужей, вводимых за один сеанс;
- степень стеноза.

Ранние рецидивы стеноза (от 2 до 6 мес.) чаще встречались в первой группе (бужирование без NO-терапии) (18 больных – 36,7 %), и реже у пациентов второй группы (10 больных – 20,4 %) (Рисунок 40).

Таким образом, выявлена тенденция к уменьшению числа ранних рестенозов во 2-й группе ( $p = 0,0736$ ; критерий Хи-квадрат).

При анализе данных 1-й и 2-й групп, зависимости ранних рестенозов от пола не выявлено ( $p = 0,0736$  – критерий Хи-квадрат,  $p = 0,0583$  – точный критерий Фишера).

Частота ранних рецидивов стеноза в различных возрастных группах представлена в Таблицах 23 и 24.

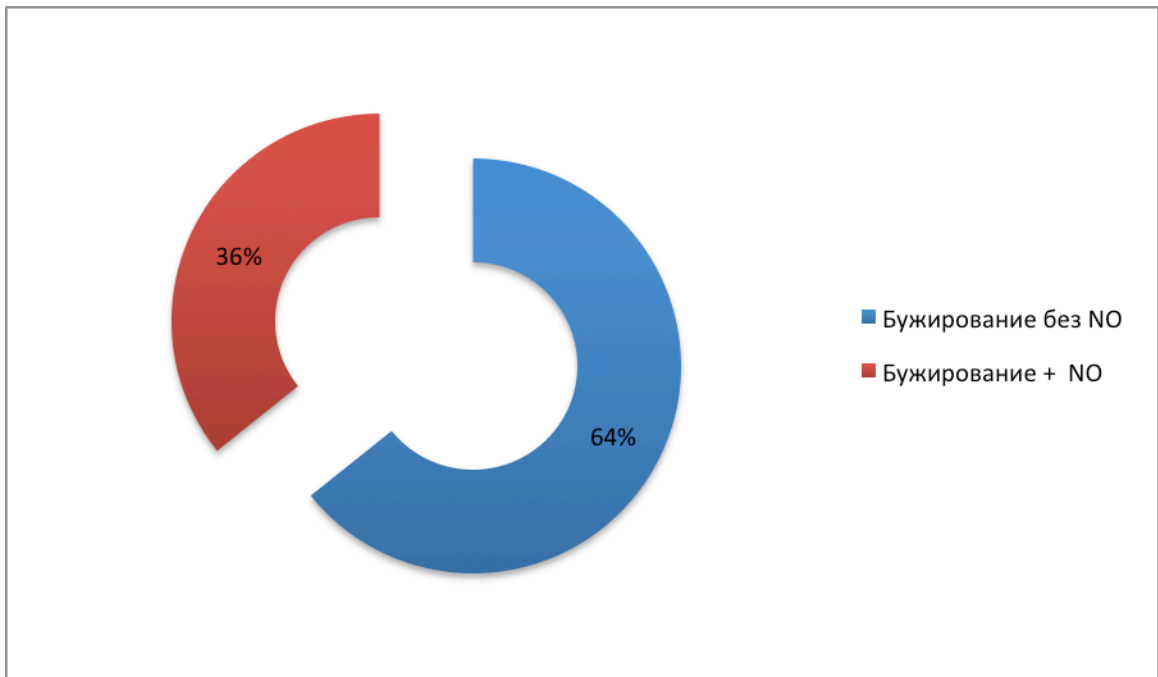


Рисунок 40 – Распространенность ранних рестенозов (количество пациентов)

Таблица 23 – Возраст больных и ранний рецидив стеноза у 1-й группы пациентов

Рецидивы стеноза	Возраст больных (лет)					Всего
	21–30	31–40	41–50	51–60	60 и старше	
есть	3 (6,1)	7 (14,3)	5 (10,2)	1 (2)	2 (4,1)	18 (36,7)
нет	4 (8,2)	3(6,1)	4 (8,2)	8 (16,3)	12 (24,5)	31 (63,3)

Средний возраст больных с ранними рестенозами 1-й группы составил  $48,8 \pm 12,3$  лет, без раннего рецидива стеноза –  $56,7 \text{ лет} \pm 14,1$  ( $p = 0,0071$ ). Также выявлена умеренная зависимость между возрастом больных и ранним рестенозом ( $R = 0,327$ ;  $p = 0,039$ ). Риск развития раннего рестеноза до 50 лет в 4,4 раза выше у лиц до 50 лет по сравнению с более старшим возрастом  $OR = 4,42$  95% д. и. (1,46–13,36).

Средний возраст пациентов с ранними рецидивами стеноза во 2-й группе составил  $45,5 \pm 11,9$  лет, без раннего рестеноза –  $57,1 \pm 13,6$  лет ( $p = 0,0124$ ). Риск развития раннего рестеноза в 4,9 раза выше у лиц до 50 лет по сравнению с более старшим возрастом  $OR = 4,91$  95 % д. и. (1,16–20,80). Выявлена умеренная

зависимость между возрастом больных и наличием ранних рестенозов пищевода ( $R = 0,396$ ;  $p = 0,0033$ ).

Таблица 24 – Возраст больных и ранний рецидив стеноза у пациентов 2-й группы

Рецидивы стеноза	Возраст больных (лет)					Всего
	21–30	31–40	41–50	51–60	60 и старше	
есть	2 (4,1 %)	4 (8,2 %)	2(4,1 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	10 (20,4 %)
нет	2 (4,1 %)	8(16,3 %)	4 (8,2 %)	11(22,4 %)	14 (28,6 %)	39 (79,6 %)

Таким образом, выявлено, что в обеих группах в более молодом возрасте (до 50 лет) ранние рецидивы стеноза пищевода встречаются в 4,5 раза чаще, чем у пациентов старше 50 лет ( $p < 0,001$ ;  $OR = 4,58$  95 % д. и. 1,89–11,12). Это связано с тем, что пациенты до 50 лет чаще имеют хорошую секреторную активность желудка и воздействие патологического рефлюкса желудочного содержимого в пищевод вызывает рецидив заболевания. Также это подтверждается наличием изжоги у данной возрастной категории пациентов в каждой группе больных (Рисунки 41, 42).



Рисунок 41 – Наличие изжоги в зависимости от возраста больных (1-я группа)



Рисунок 42 – Наличие изжоги в зависимости от возраста больных (2-я группа)

Как видно из Рисунков 41 и 42, 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. Такая же закономерность выявлена и 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 25).

Таблица 25 – Наличие изжоги и ранние симптомы рецидива стеноза

Изжога после эндоскопического лечения	Ранний рецидив стеноза n (%)			
	1-я группа пациентов		2-я 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 и 2-й групп:  $p = 0,00026$  и  $p = 0,00018$  соответственно.

Относительный риск развития раннего рецидива стеноза пищевода при имеющейся изжоге у пациентов составил:  $OR = 3,47$  95 % д. и. (1,68–7,19) в 1-й группе, во 2-й группе –  $OR = 4,39$  95 % д. и. (2,29–8,42). В обеих группах в целом  $OR = 4,29$  95 % д. и. (2,62–7,01). Также при корреляционном анализе Спирмена выявили сильную связь между наличием изжоги и развитием раннего рецидива стеноза ( $R = 0,713$ ;  $p < 0,001$ ).

Изучив анамнез заболевания пациентов (временной интервал, прошедший от момента появления первых жалоб на дисфагию до начала курса эндоскопического лечения) обеих групп, не выявили зависимости развития ранних рецидивов стеноза от продолжительности заболевания (Таблицы 26 и 27).

Таблица 26 – Продолжительность заболевания и ранний рецидив стеноза в 1-й группы – n (%)

Ранний рецидив стеноза	До 6 месяцев	До 1 года	1–5 лет	Свыше 5 лет	Всего
есть	7	5	5	1	18(36,7 %)
нет	20	5	4	2	31(63,3 %)
Итого	27 (55,1 %)	10 (20,4 %)	9 (18,4 %)	3 (6,1 %)	49 (100 %)

Таблица 27 – Продолжительность заболевания и ранний рецидив стеноза во 2-й группе – n (%)

Ранний рецидив стеноза	До 6 месяцев	До 1 года	1-5 лет	свыше 5 лет	Всего
есть	2	2	3	3	10(36,7 %)
нет	9	6	7	15	39(63,3 %)
Итого	11 (20,7 %)	8 (16,3 %)	10 (20,4 %)	18 (36,8 %)	49 (100 %)

Таким образом, из Таблиц 26 и 27 видно, что в обеих группах продолжительность заболевания не влияла на развитие ранних рестенозов ( $p = 0,1410$ ) (корреляция Спирмена  $R = 0,019$ ;  $p > 0,05$ ).

Среди пациентов 1-й и 2-й групп с ранними рестенозами чаще всего степень стеноза была 3-й и 4-й (19 пациентов), однако степень стеноза не влияет на риск развития ранних стенозов у пациентов обеих групп ( $p = 0,998$ ) (Таблица 28).

Таблица 28 – 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 %)

Для анализа частоты рецидивов стеноза не только ранних, но и поздних, проведена выборка пациентов из общего числа больных, а именно, в основу анализа взяты сведения о пациентах обеих групп с частыми рецидивами стеноза пищевода, сопровождающимися многократными курсами эндоскопической дилатации на протяжении нескольких лет.

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 у данных групп больных начиная с 2011 до 2015 гг.

В 1-й группе, в которой 17 больным (100 %) не проводили лечение оксидом азота, общее количество курсов бужирования составило 119 (в среднем на 1 человека –  $7,0 \pm 1,6$  рецидива стеноза), тогда как во 2-й группе (с применением оксида азота) – 89 (в среднем на 1 человека –  $5,2 \pm 1,1$  рецидива стеноза), получены различия ( $p = 0,0016$ ; критерий Манна – Уитни). И полученный данный результат во 2-й группе больных связан с уменьшением частоты рестенозов с момента начала применения NO-терапии. Эти изменения отображены в Таблице 29.

Таблица 29 – Среднее количество курсов бужирования в обеих группах ( $M \pm \sigma$ )

Группа больных	Год					
	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
1-я группа	$0,9 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,8$	$6,9 \pm 2,6$
2-я группа	$1,2 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,4$	$5,2 \pm 2,1$

Таким образом, в 1-й группе (бужирование без NO-терапии) общее количество рецидивов стеноза пищевода за каждый год примерно одинаково, тогда как во 2-й группе (бужирование + NO-терапия) отмечается тенденция к сокращению общего количества рецидивов стеноза пищевода (Рисунок 43).

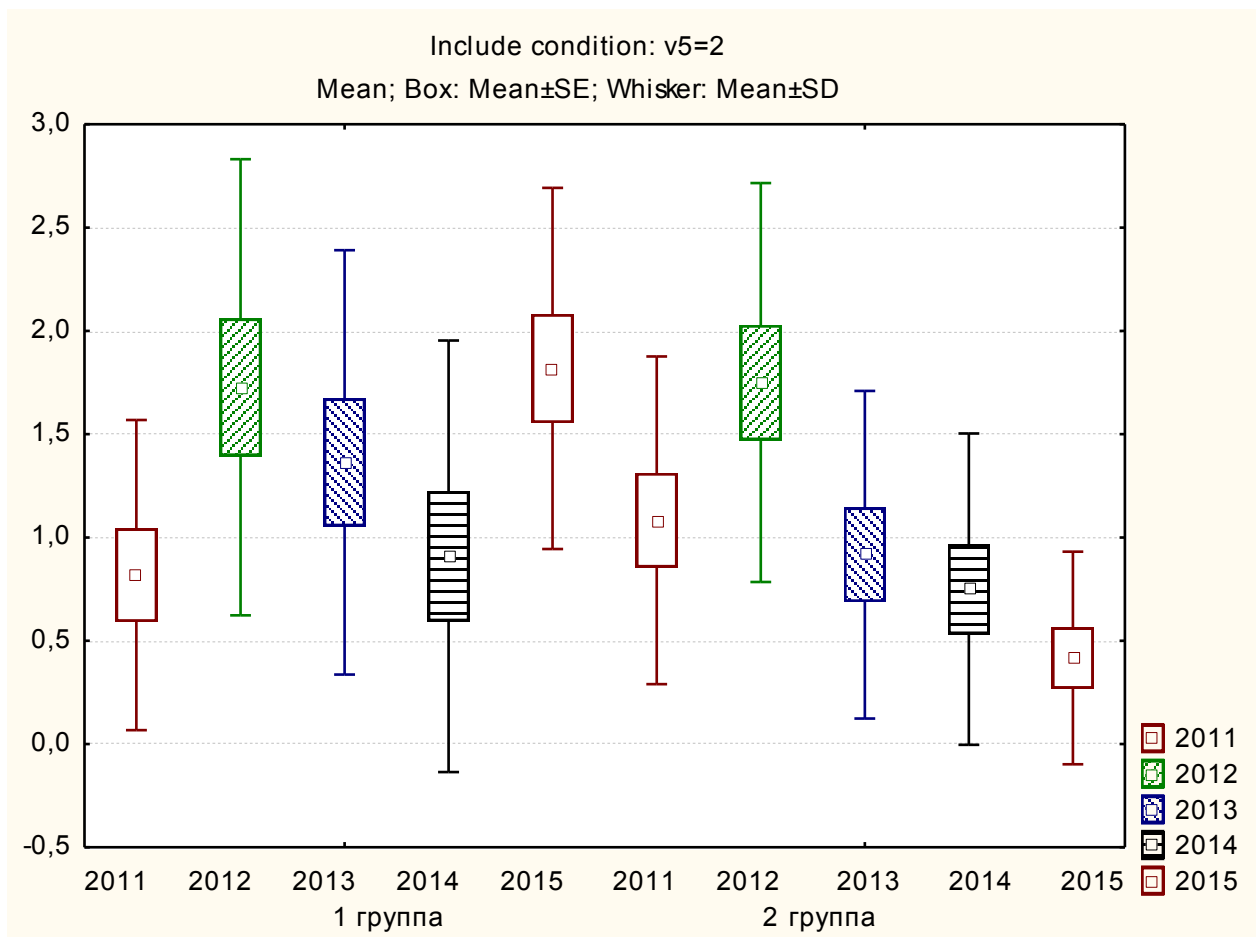


Рисунок 43 – Общее количество рецидивов стеноза за каждый год в обеих группах

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 пациентов 1-й группы составила от 3 до 12 есяцев, среднее количество –  $7,3 \pm 0,4$  мес. У пациентов 2-й группы период ремиссии заболевания был от 3 до 19 месяцев, в среднем –  $13,7 \pm 0,6$  мес. ( $p = 0,002$ ).

Также было выявлено у всех пациентов второй группы положительное влияние оксида азота на формирование нежных рубцов.

### **Клиническое наблюдение.**

Больная Г., 90 лет. Клинический диагноз – рубцовый стеноз верхней трети пищевода 3-й степени, состояние после гастрэктомии. Протяженность стеноза 2 см (Рисунки 44–46).



Рисунок 44 – Б-ная Б., 72г. История болезни №10307/14. Диагноз: Рубцовый стеноз в/3 пищевода 3-й степени (на фоне щелочного рефлюкса после гастрэктомии). Состояние перед сеансом бужирования. Терапия NO еще не проводилась. Эндофото

Ежегодно проводилось 1-2 курса бужирования в течение 10 лет. При последнем обращении в ноябре 2013 г. проведено комплексное лечение, включающее выполнение процедуры бужирования с последующей инсуффляцией в

конце каждого сеанса оксидом азота с помощью аппарата «Плазон», и воздействием на зоны разрывов в течение 1 мин при его содержании в газовом потоке 300 ppm. Эпителизация разрывов слизистой и подслизистой наступила после 4 сеансов лечения.

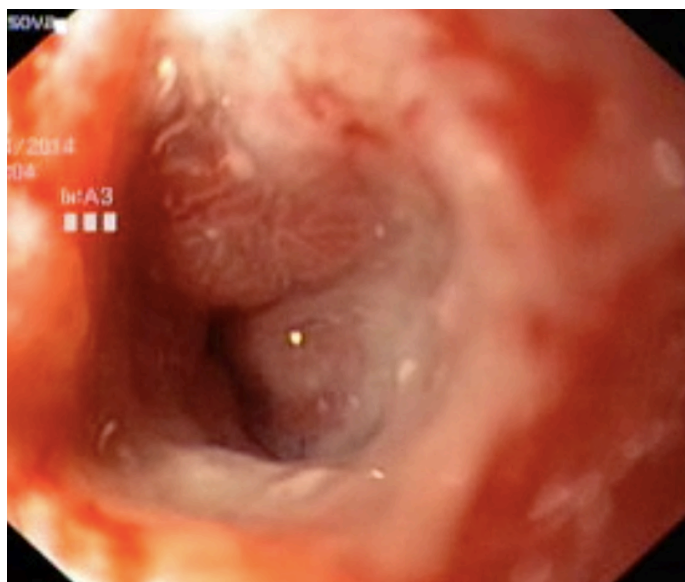


Рисунок 45 – Та же пациентка после 3 месяцев от начала NO-терапии. На фото видны более нежные рубцы. Эндофото

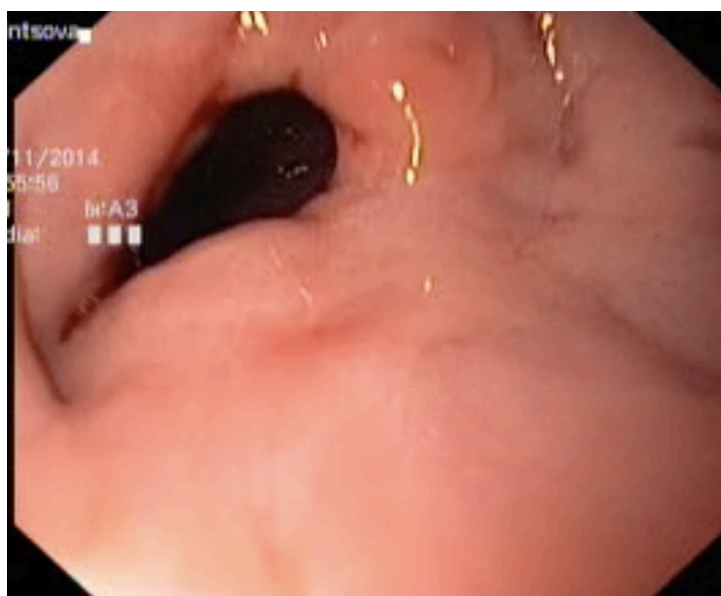


Рисунок 46 – Та же пациентка после 12 месяцев от начала применения оксида азота (всего за этот период было 3 курса NO-терапии по 6 сеансов). Слизистая розовая, гладкая, без грубых рубцов. Эндофото

Через 1 год от начала лечения с помощью оксида азота, пациентка жалоб не предъявляла, пища проходила без затруднений, болей за грудиной не было. При повторном эндоскопическом исследовании в зоне стеноза определялись нежные рубцы.

Просвет пищевода широкий, прибор диаметром 9,6 мм свободно низведен за зону стеноза. В проведении курса бужирования необходимости не было. Достигнуто клиническое излечение. Больная продолжает наблюдаться.

Таким образом:

1. Чаще ранние рецидивы стеноза встречались в группе без применения оксида азота. Степень стеноза пищевода, а также пол больных влияния на развитие ранних рестенозов не оказывают.

2. У пациентов более молодого возраста (до 50 лет) чаще отмечалась изжога после курсов дилатации, и, как следствие, у этой возрастной группы больных риск развития раннего рестеноза в 4,5 раза выше у лиц до 50 лет по сравнению с более старшим возрастом.

3. Продолжительность заболевания не влияла на развитие ранних рестенозов.

4. Использование оксида азота в лечении рубцовых стенозов пищевода сокращает количество рецидивов стеноза 1,5 раза и увеличивает продолжительность периода ремиссии в 1,9 раза. Под влиянием оксида азота формируются нежные рубцы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 2013 по 2015 гг. в отделении эндоскопии ГКБ им. С. П. Боткина поступило 112 пациентов с диагнозом рубцовый стеноз пищевода. Мужчин было 46, женщин – 66, в возрасте пациентов от 25 до 92 лет.

Чаще всего причиной стеноза являлся рефлюкс-эзофагит (84 пациента – 75 %). У большинства пациентов (86 из 112) отмечалась 2-я и 3-я степень дисфагии, это и являлось основной причиной обращения за медицинской помощью. Продолжительность заболевания колебалась от впервые выявленного патологического состояния до 10 лет.

Сопутствующие заболевания чаще всего были представлены: ХОБЛ, ИБС, хроническим холециститом, язвенной болезнью желудка. Лишь у 13 (11,7 %) пациентов молодого возраста сопутствующие заболевания отсутствовали.

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.

У 74-х 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 пациента (0,9 %).

Чаще всего встречались 2-й и 3-й степени стеноза (по 41 пациенту - 36,6 %), реже – 1-я степень (18 больных – 16,1 %) и 4-я степень – 12 пациентов (10,7 %).

При невозможности провести через зону стеноза эндоскоп среднего диаметра, его заменяли на «ультратонкий» эндоскоп (5 мм).

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 %) были выявлены короткие стриктуры (до 3 см) пищевода, а протяженные (тотальные и субтотальные) – у 5 пациентов (4,5 %). Чаще всего встречались короткие стриктуры с 2-й и 3-й степенями сужения – у 79 больных (70,5 %).

Эрозивно-язвенные поражения пищевода реже наблюдались у пациентов с химическими ожогами пищевода (3 больных – 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 намного чаще (30 пациентов – 27 %).

В зависимости от метода эндоскопического лечения все больные были разделены на 2 группы. Группы сопоставляли по возрасту, полу и этиологии стеноза. Первая группа включала в себя 59 пациентов (52,7 %) с рубцовыми стенозами пищевода, которым проводили традиционный метод эндоскопического лечения – бужирование по струне-проводнику с помощью гибких бужей фирмы «Savary».

Вторая группа включала 53 пациента (46,3 %), которым проводили бужирование эластичными конусными бужами путем последовательного использования бужей возрастающего диаметра, с последующей экспозицией в течение 3 мин. После выполнения процедуры, в пищевод инсуффлировали оксид азота с помощью аппарата «Плазон», и при его концентрации в газовом потоке 300 ppm воздействовали прицельно на области разрывов слизистого и подслизистого слоев, образовавшихся в результате бужирования. Время воздействия составляло 1 минуту, курс лечения включал 6–8 сеансов, проводимых через сутки.

Аппарат «Плазон» предназначен для лечения ран и воспалительных процессов (Регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 09 августа 2007 г., Федеральная Служба надзора в сфере здравоохранения и социального развития). Во время работы аппарат производит из окружающего воздуха оксид азота, который содержится в потоке газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы.



С целью профилактики развития ранних рецидивов стеноза после окончания курса бужирования всем больным проводилась терапия антисекреторными препаратами по стандартной схеме.

Во время одного сеанса бужирования вводили от 1 до 3 бужей последовательно возрастающего диаметра. Количество используемых бужей за 1 сеанс дилатации зависело от степени и протяженности стеноза ( $r = -0,665$ ;  $p < 0,001$ ), а также субъективного состояния пациента, то есть чем выше степень сужения просвета пищевода и протяженнее стриктура, тем меньше бужей вводилось за один сеанс дилатация.

Количество сеансов бужирования колебалось от 2 до 9, что зависело от степени стеноза и раскрытия просвета пищевода (мы, насколько позволяла реальная клиническая ситуация, стремились восстановить просвет пищевода до диаметра до 15 мм). Установлена зависимость количества сеансов бужирования от степени стеноза в обеих группах ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ), а именно, чем выше степень стеноза, тем больше требуется сеансов дилатации (для достижения положительных результатов лечения).

Выполнен анализ данных по количеству проводимых сеансов бужирования в зависимости от этиологии стеноза. Достоверных различий не выявлено ( $p = 0,95$ ; критерий Хи-квадрат), то есть количество сеансов бужирования не зависело от причин возникших стриктур пищевода.

Хорошим результатом лечения считали расширение просвета пищевода в области суженного участка до 14-15 мм, при этом пациент может употреблять пищу любой консистенции. Удовлетворительным результатом считали расширение стриктуры до 10–14 мм, неудовлетворительным – до 8-9 мм.

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

Проведен анализ зависимости результатов лечения от этиологии стенозов, и было выявлено, что послеожоговые стриктуры хуже поддаются лечению (хорошие результаты значительно чаще достигаются при пептических стенозах

$p < 0,05$ ). Это связано с тем, что при химических ожогах пищевода формируются более грубые рубцы.

Проанализированы сроки эпителизации разрывов слизистой у всех пациентов после проведенных курсов дилатации, на основании данных контрольных эзофагоскопий, проводимых через 1 день. Выявлено, что в 1-й группе больных (без оксида азота) сроки эпителизации слизистой пищевода приходились чаще на 14–16 сутки и позже (86 % больных), в среднем  $15,5 \pm 2,9$ . Во 2-й группе эпителизация разрывов в области стенозов происходило уже на 5–7 сутки (10 пациентов – 18,8 %), и у большей части больных (18–34 %) эрозии и язвы эпителизовались на 8–10 сутки (в среднем на  $9,8 \pm 2,3$  сутки). Сделан вывод, что оксид азота ускоряет процесс эпителизации разрывов слизистой пищевода в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

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, и она статистически достоверна ( $p = 0,008$ ). Таким образом, применение оксида азота после каждого сеанса бужирования уменьшает сроки заживления дефектов слизистой пищевода в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ).

При введении оксида азота в просвет пищевода было отмечено, что все пациенты ощущали легкое тепло в области грудной клетки, при этом ни один из них не предъявлял жалобу на появление болевых ощущений в груди. Процедура лечения у всех больных проходила гладко, без осложнений.

В ходе исследования обнаружено, что в момент инсуффляции 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.

Для подтверждения этого свойства оксида азота проведены электронно-микроскопические исследования биопсийных материалов, взятых из краев дефектов слизистой пищевода во время сеансов бужирования до и после введения

НО. Использовали метод сканирующей электронной микроскопии по Я. Л. Караганова и соавт. (1982). Готовили препараты с помощью метилметакрилата, затем препараты подвергали коррозии и в последнюю очередь напыляли золотом. Слепки сосудов слизистой оболочки пищевода изучали в сканирующем электронном микроскопе фирмы «Philips-PSEM, 500-х».

В ходе анализа биоптатов обнаружено, что в зоне эрозии выявляли повышенную активность тромбоцитов, при этом отдельные участки эрозии были полностью ими закрыты.

Таким образом, это говорит о том, что в сосудах оксид азота блокирует агрегацию тромбоцитов, а на самой эрозивной поверхности создает пласт из тромбоцитов, и тем самым приводя к остановке кровотечения.

Проводили иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов для определения их пролиферативной активности. Метод включал отмывание в метаноле фиксированных в метакарне образцов и заливание в парапласт (PolysciencInc., США). Срезы с парапластовых блоков получают на микротоме «Autocut» (Reichert-Jung, Австрия), депарафинируют в толуоле и регидратируют в метаноле нисходящей концентрации и воде. Затем препараты обрабатывают 3 % перекисью водорода (30 мин) для инактивации эндогенной пероксидазной активности. После этого срезы промывают фосфатно-солевым буфером (0,1 М рН 7,4) с 0,05 % Tween-20. На приготовленные срезы наносят раствор первых моноклональных антител ковалентных ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), полученных от мышей.

В результате 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.

Отсюда следует вывод, что пролиферативная активность эпителиоцитов в зоне эрозии обусловлена воздействием на нее оксида азота, что оказывает положительное влияние на процессы репаративной регенерации.

Основным критерием оценки отдаленных результатов считали частоту рецидивов стеноза. Проведен анализ факторов, влияющих на частоту возникновения ранних рестенозов в каждой группе за период с 2013 по 2015 гг., среди пациентов, ( $n = 98 - 87,5 \%$ ), у которых получены хорошие и удовлетворительные результаты лечения стенозов пищевода. Среди них было 33 мужчины (33,7 %) и 65 женщин (66,3 %).

Ранние рецидивы стеноза (от 2 до 6 мес.) чаще встречались у первой группы пациентов (без NO-терапии) – 18 больных (36,7 %), и реже у пациентов кому выполняли лечение оксидом азота (10 пациентов 20,4 %). Таким образом была выявлена тенденция к уменьшению числа ранних рестенозов во 2-й группе ( $p = 0,0736$ ; критерий Хи-квадрат).

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 в пищевод вызывает рецидив заболевания. Также это подтверждается наличием связи развития раннего рецидива стриктур и наличия симптомов изжоги в обеих группах, и она статистически достоверна для 1-й и 2-й групп –  $p = 0,00026$  и  $p = 0,00018$  соответственно.

В обеих группах продолжительность заболевания не влияла на развитие ранних рестенозов ( $p = 0,1410$ ) (корреляция Спирмена  $R = 0,019$ ,  $p > 0,05$ ).

Среди пациентов с ранними рестенозами 1-й и 2-й групп чаще всего степень стеноза была 3-й и 4-й (19 пациентов), однако степень сужения просвета пищевода не влияла на риск развития ранних рестенозов у обеих групп ( $p = 0,998$ ).

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 у данных групп больных начиная с 2011 до 2015 гг.

В 1-й группе, в которой 17 больным (100 %) не проводили лечение оксидом азота, общее количество курсов бужирования составило 119 (в среднем на 1

человека –  $7,0 \pm 1,6$  рецидива стеноза), тогда как во 2-й группе (с применением оксида азота) – 89 (в среднем на 1 человека –  $5,2 \pm 1,1$  рецидива стеноза), получены различия ( $p = 0,0016$  критерий Манна – Уитни). Установлено, что у пациентов, которым проводили сеансы NO-терапии, в целом существенно сократилось количество рецидивов стеноза ( $p = 0,0016$ ).

Продолжительность ремиссии у 1-й группы больных была от 3 до 12 месяцев, среднее количество составило  $7,3 \pm 0,4$  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 ( $p = 0,002$ ).

Так же выявлено у всех пациентов второй группы положительное влияние оксида азота на формирование нежных рубцов.

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 с эрозивно-язвенным эзофагитом, отягощенным стриктурой пищевода, создаются условия для более безопасного выполнения лечения и более быстрого протекания восстановительного периода.

## 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 (5–7 мм).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГЭР	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МЭЛ	межэпителиальные лимфоциты
НПС	нижний пищеводный сфинктер
ОК	окрашенные клетки
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиограмма
Ig	иммуноглобулин
NO	оксид азота
NOS	синтаза оксида азота



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумова, О. Ю. Воздействие экзогенного оксида азота на клеточные структуры фибробластов и клеток невриномы // О. Ю. Абакумова, Т. А. Цветкова, А. Б. Шехтер // Мат. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М., 2001. – С. 40–42.
2. Абдуллоев, Д. А. Комплексная диагностика и хирургическая коррекция рефлюкс-эзофагита и рефлюкс-гастрита при желчекаменной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Абдуллоев Джамолиддин Абдуллоевич. – Душанбе, 2010. – 26 с.
3. Аллахвердян, А. С. Анализ факторов, способствующих рецидиву стенозов после бужирования послеожоговых стриктур пищевода / А. С. Аллахвердян, В. С. Мазурин, М. В. Саркисов, А. Г. Титов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 6. – С. 42–46.
4. Аллахвердян, А. С. Гастроэзофагеальный рефлюкс фактор риска малигнизации послеожоговых и пептических стриктур пищевода / А. С. Аллахвердян [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – № 2. – С. 18–22.
5. Аллахвердян, А. С. Оценка эффективности лапароскопической фунлопликации в профилактике рестенозов после бужирования пептических стриктур пищевода / А. С. Аллахвердян // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 58–62.
6. Аллахвердян, А. С. Пептические стриктуры пищевода. Диагностика и лечение : учебное пособие / А. С. Аллахвердян, В. С. Мазурин, Е. Е. Шестаковская Е.Е. [и др.]. – М., 2012. – С. 10–16.
7. Аллахвердян, А. С. Лечение рубцовых стриктур пищевода : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Аллахвердян Александр Сергеевич. – М., 2004. – 45 с.
8. Ануфриев, А. В. Опыт эндоскопического лечения рубцовых сужений пищевода / А. В. Ануфриев, Н. Ю. Жураева // Сб. тезисов VI Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2002. – С. 31–33.
9. Бакиров, А. А. Эзофагопластика при сочетанной ожоговой стриктуре

пищевода и желудка / А. А. Бакиров, В. В. Каменев, А. В. Якушев // Тез. Всероссийской научно-практической конференции / под ред. П. Н. Зубарева. – Спб., 2002. – С. 17–19.

10. Баландина, И. А. Баллонная дилатация рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов / И. А. Баландина. – Пермь, 2001. – 132 с.

11. Бальжинимаев, З. Б. Фармакотерапевтическая эффективность тизоля в комплексном лечении больных с доброкачественными стриктурами пищевода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.06 / Бальджимаев Зоригто Батоевич. – Улан-Удэ, 2010. – 29 с.

12. Белевич, В. Л. Лечение доброкачественных стриктур пищевода / В. Л. Белевич // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2013. – № 5. – С. 11–114.

13. Белова, Г. В. Методологические аспекты диагностики, мониторинга и лечения пациентов с пищеводом Барретта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.14, 14.0027 / Белова Галина Вячеславовна. – М., 2009. – 43 с.

14. Блок, Б. Гастроскопия / Бертольд Блок, Гвидо Шахшаль, Гартмут Шмидт; пер. с немец. – М. : Секачев, 2007.

15. Бордин, Д. С. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода: методические рекомендации № 50 / Д. С. Бордин, Э. Р. Валитова; под ред. Л. Б. Лазебника. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 24 с.

16. Бочарников, Е. С. Применение криодеструкции при послеожоговых стенозах пищевода у детей / Е. С. Бочарников, В. И. Пономарев, И. В. Невельский // Детская хирургия. – 2006. – № 5. – С. 22–23.

17. Бочарников, Е. С. Применение новых эндоскопических технологий в хирургии послеожоговых рубцовых стенозов пищевода у детей / Е. С. Бочарников, В. И. Пономарев, И. В. Невельский // Омский научный вестник. – 2006. – № 2. – С. 263–264.

18. Бочарников, Е. С. Профилактика и лечение последствий тяжелой химической травмы пищевода у детей / Е. С. Бочарников, В. И. Пономарев, В. В. Полещук // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 61–62.

19. Буеверов, А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Л. Т. Лапина // МЖ Фарматека № 1. Гастроэнтерология. – 2006. – С. 22–27.

20. Ванин, А. Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма / А. Ф. Ванин // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7. № 11. – С. 7–12.

21. Ванин, А. Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов / А. Ф. Ванин // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Материалы научно-практ. конф. – М., 2001. – С. 22–27.

22. Василевский, Д. И. Малоинвазивные хирургические технологии в лечении пищеводных осложнений ГЭРБ / Д. И. Василевский [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2/3. – С. 34–36.

23. Васильев, Ю. В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных / Ю. В. Васильев // Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С. 29–36.

24. Васнев, О. С. Результаты фундопликации у пациентов с неэффективной моторикой пищевода / О. С. Васнев, О. Б. Янова // Материалы 10-го съезда НОГР (Москва, 5 марта 2010 г.). – М., 2010. – С. 120–121.

25. Васнев, О. С. Сравнительная эффективность терапевтических и хирургических методов лечения рефлюкс-эзофагита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.28, 14.01.17 / Васнев Олег Сергеевич. – М., 2011. – 40 с.

26. Волков, С. В. Химические ожоги пищевода и желудка / С. В. Волков, А. С. Ермолов, Е. А. Лужников. – М. : Медпрактика, 2005. – 119 с.

27. Ратнер, Г. А. Двадцатилетний опыт форсированного бужирования рубцовых стриктур пищевода / Г. А. Ратнер, В. И. Белоконев [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 8. – С. 5.

28. Гайворонский, И. В. Функциональная анатомия органов пищеварительной системы (строение, кровоснабжение, иннервация, лимфооток) : учебное пособие / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук. – 4-е изд. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 76 с.

29. Галкин, С. В. Алгоритм лечения пептических стриктур пищевода на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. В. Галкин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 10. – С. 28–35.

30. Галкин, С. В. Эндохирургическое лечение пептических стриктур пищевода на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Галкин Сергей Владимирович. – Казань, 2012. – 21 с.

31. Галлингер, Ю. И. Оперативная эндоскопия при рубцовых стенозах пищевода / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло // Эндоскопическая хирургия. – 2000.

32. Галлингер, Ю. И. Эндоскопическая хирургия стенозов пищевода и желчных протоков / Ю. И. Галлингер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 59–62.

33. Гогоуев, Р. К. Эффективность лечения больных ГЭРБ на основе мониторинга симптомов, данных эндоскопии и показателей 24-часовой рН-метрии пищевода / Р. К. Гогоуев, Д. В. Пасечников, В. Д. Пасечников // РЖГГК. – 2010. – Т. 20. – № 5. Прил. № 36. – С. 7.

34. Годжелло, Э. А. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов / Э. А. Годжелло // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 97–104.

35. Годжелло, Э. А. Современная тактика и результаты 20-летнего опыта эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода / Э. А. Годжелло, Ю. И. Галлингер // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 1. – С. 5–9.

36. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков. – М. : МЕДПРАКТИКА-М., 2004. – 179 с.

37. Граник, В. Г. Оксид азота (NO) / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев. – М. : Вузовская книга, 2004. – 359 с.

38. Грачев, С. В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее / С. В. Грачев // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Материалы научно-практ. конф. – М., 2001. – С. 19–22.

39. Демин, Д. И. Инструментальная диагностика рефлюкс-эзофагита / Д. И. Демин и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 45.

40. Диагностика и лечение ожоговых сужений пищевода и желудка / под ред. М. П. Королева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – С. 127–134.

41. Дмитриев, Е. Г. Доброкачественные стриктуры пищевода и выходного отдела желудка: интервенционное ведение (обзор зарубежной литературы) / Е. Г. Дмитриев, Н. В. Михайлова // Эндоскопия. – 2012. – С. 34–40.

42. Дурлештер, В. М. Оценка комплексного диагностического обследования больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. М. Дурлештер, Н. В. Корочанская, Н. Е. Шабанова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 113.

43. Ефименко, Н. А. Микроциркуляция и способы ее коррекции / Н. Е. Чернеховская, Т. А. Федорова, В. К. Шишло. – М. : Арт-Омега, 2003. – 172 с.

44. Ефименко, Н. А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике // под ред. Н. А. Ефименко. – М. : Щербинская типография, 2003. – 96 с.

45. Зарипов, Л. Р. Современные аспекты лечения рубцовых стриктур пищевода / Л. Р. Зарипов, Е. Н. Валька, И. И. Гумеров [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 3. – С. 35–39.

46. Звенигородская, Л. А. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением / Л. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, С. Г. Хомерики // Consilium medicum. – 2010. – № 8. Т. 12. – С. 5–10.

47. Звенигородская, Л. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых больных / Л. А. Звенигородская, А. А. Чурикова // РМЖ. – 2011. – № 32. – С. 2084–2085.

48. Зубарева, П. Н. Хирургические болезни пищевода и кардии / П. Н. Зубарева, В. М. Трофимова. – СПб. : Фолиант, 2005. – 208 с.

49. Зятьков, И. Н. Лечение рубцовых стриктур пищевода с использованием малоинвазивных технологий / И. Н. Зятьков // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X. № 1. – С. 9.

50. Иванова, В. Д. Избранные лекции по оперативной хирургии и клинической анатомии : конспекты лекций / В. Д. Иванова. – 3-е изд. – Самара : ОФОРТ, 2009. – 111 с.

51. Иванюк, А. С. Особенности диагностики ГЭРБ и эндохирургическое лечение не осложненных и осложненных ее форм : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Иванюк Артем Сергеевич. – Пермь, 2011. – 25 с.

52. Ивашкин, В. Т. Болезни пищевода / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. – М. : Триада-Х, 2000.

53. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. – 2-е изд. – М., 2011. – 78 с.

54. Ивашкин, В. Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 13–20.

55. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации / В. Т. Ивашкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 207 с.

56. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Д. Лапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.

57. Ивашкин, В. Т. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 5. № 2. – С. 15–17.

58. Караганов, Я. Л. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия / Я. Л. Караганов, А. А. Миронов, В. А. Миронов // Арх. пат. – 1986. – № 1. – С. 93–105.

59. Карась, Р. С. Выбор способа восстановления антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : дис ... канд. мед. наук :14.00.27 / Карась Роман Сергеевич. – Томск, 2008. – 141 с.

60. Кожевников, В. А. Способ лечения химических ожогов пищевода у детей / В. А. Кожевников, В. М. Воробьева, А. К. Смирнов, В. Ф. Турецкова, Д. Г. Полухин // Изобретения полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2006. – 31. – С. 208.

61. Королев, М. П. Эндопротезирование саморасправляющимися металлическими стентами при стенозирующих заболеваниях пищевода / М. П. Королев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2010. – № 1. – С. 58–64.

62. Королев, М. П. Эндоскопическое лечение детей со стенозами пищевода различной этиологии / М. П. Королев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2012. – № 2. – С. 52–57.

63. Котив, Б. Н. Комбинированное хирургическое лечение пептических стриктур пищевода у пациентов с ГЭРБ / Б. Н. Котив, А. С. Прядко, А. В. Луфт, С. Л. Воробьев, Д. И. Василевский, Л. М. Мяукина, Д. С. Силантьев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 1. – С. 29–33.

64. Лазебник, Л. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 10–16.

65. Лазебник, Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2009. – 184 с.

66. Лазебник, Л. Б. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 14 (6). – С. 4–12.

67. Лазебник, Л. Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4–11.

68. Лубянский, В. Г. Выбор метода хирургического лечения с ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы / В. Г. Лубянский и др. // Материалы

III съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока, Томск, 15-16 октября 2009 г. – С. 156-157.

69. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : учебно-методическое пособие / И. В. Маев [и др.]. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. – 52 с.

70. Маев, И. В. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Г. А. Бусарова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 5. – С. 8.

71. Майстренко, Н. А. Эндоскопическая хирургия стенозов пищевода и пищеводных анастомозов / Н. А. Майстренко, А. Л. Андреев, Н. В. Дмитриев. – СПб. : ЭФА, 2000. – 72 с.

72. Маринич, Я. Я. Эндоскопическая диагностика и лечение ГЭРБ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Маринич Яна Ярославовна. – Кемерово, 2011. – 22 с.

73. Масловский, Л. В. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. В. Масловский, О. Н. Минушкин // Фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 2–8.

74. Матвеева, Л. В. Оптимизация внутрипросветных методов лечения рубцовых стриктур пищевода : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Матвеева Любовь Владимировна. – Ульяновск, 2010. – 28 с.

75. Михеев, А. Г. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии / А. Г. Михеев, Б. В. Ракитин, М. М. Трифонов. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2014. – 28 с.

76. Мяукина, Л. М. Осложнения бужирования послеожоговых рубцовых сужений пищевода / Л. М. Мяукина, А. В. Филин // Сб. тез. 7-й московского международного конгресса по эндоскопической хирургии / под ред. Ю. И. Галлингера. – М., 2003. – С. 260–262.

77. Напалков, А. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Пищевод Барретта / А. Н. Напалков, А. П. Михайлов, А. П. Данилов. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2006.



78. Неотложная хирургическая гастроэнтерология : руководство для врачей / под ред. А. А. Курьгина, Ю. М. Стойко, С. Ф. Багненко. – СПб. : Питер, 2001.

79. Неттер, Ф. Атлас анатомии человека / Ф. Неттер. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 670 с.

80. Неттер, Ф. Атлас анатомии человека / Ф. Неттер; под ред. Н. О. Бартона, Л. Л. Колесникова; пер. с англ. А. П. Кисякова. – 4-е изд. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2007. – 624 с.

81. Низамхаджаев, З. М. Лечение осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / З. М. Низамхаджаев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 60.

82. Никольский, В. И. Лечение постожоговых рубцовых стриктур пищевода / В. И. Никольский, А. В. Климашевич // Материалы 44-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2009. – С. 829–831

83. Новиков, В. Н. Стентирование пищевода и пищеводных анастомозов при неопластическом стенозе / В. Н. Новиков // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2014. – № 2. – С. 14–17.

84. Оглоблин, А. Л. Пептический стенозирующий рефлюкс-эзофагит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Оглоблин Александр Леонидович. – СПб., 2009. – 21 с.

85. Ожоги пищевода химические [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mma.ru/>, 2008.

86. О कोरोков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. О कोरोков // Диагностика болезней органов пищеварения. Том 1. – М. : Мед. Лит., 2010. – С. 30–74с.

87. Оноприева, Т. М. Динамика параметров 24-часовой рН-метрии у пациентов с ГЭРБ до и после хирургического лечения по методике В. И. Оноприева, Т. М. Семенихина и др. // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 3. – С. 15–17.

88. Оскретков, В. И. Диагностика и хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. И. Оскретков [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2007. – № 4 (12). – С. 26–32.

89. Оскретков, В. И. Эзофагопластика с использованием видеохирургических технологий при рубцовых стенозах пищевода / В. И. Оскретков // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 1. – С. 36–41.

90. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Севери. – М. : Медицина. 2003. – 288 с.

91. Панцырев, Ю. М. Особенности ведения и лечения больных ГЭРБ в хирургической клинике / Ю. М. Панцырев [и др.] // РЖГГК. – 2010. – Т. 20. № 5. Прил. № 36. – С. 14.

92. Паршин, В. Д. Одномоментное лечение протяженных стенозов пищевода трахеи и пищевода / В. Д. Паршин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 69–73.

93. Пекшев, А. В. Аппарат «Плазон» – принципы формирования воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков / А. В. Пекшев, Н. П. Козлов, А. Б. Вагапов [и др.] /Мат. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М., 2001. – С. 60–63.

94. Перепелицын, В. Н. Некоторые предположения к протоколу ведения больных с химическими ожогом пищевода / В. Н. Перепелицын, И. А. Баландина // Сб. тезисов 8-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2004. – С. 248–250.

95. Перепелицын, В. Н. Послеожоговая непроходимость пищевода : учебное пособие / В. Н. Перепелицын, И. А. Баландина. – Пермь, 2004. – 142 с.

96. Перепелицын, В. Н. Выбор оптимального метода лечения послеожоговых стриктур пищевода / В. Н. Перепелицын, И. А. Баландина // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2003. – № 2. – С. 41–42.

97. Переходов, С. Н. Клиническая анатомия пищевода : учебное пособие / С. Н. Переходов, А. А. Вологин. – М. : ГИУВ МО РФ, 2010.

98. Поваляев, А. В. Оксид азота в комплексном эндоскопическом лечении больных с эрозивно-язвенными гастродуоденальными кровотечениями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Поваляев Александр Владимирович. – М., 2009. – 87 с.

99. Пономорев, В. И. Криодеструкция медицинской закисью азота как метод выбора при лечении рубцовых стенозов пищевода у детей / В. И. Пономорев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 47–49.

100. Разумовский, А. Ю. Бужирование при химических ожогах пищевода у детей / А. Ю. Разумовский, А. В. Романов, Р. В. Садчикова [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 11. – С. 47–50.

101. Разумовский, А. Ю. Эндоскопическая диагностика и лечение химических ожогов пищевода у детей / А. Ю. Разумовский, Ю. И. Масенков, Р. В. Садчикова [и др.] // Сб. тезисов VI Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – 2002. – С. 291–293.

102. Разумовский, А. Ю. Тактика лечения пептических стенозов пищевода у детей / А. Ю. Разумовский, А. Б. Алхасов, С. Г. Гандуров // Детская хирургия. – 2006. – № 1. – С. 4–7.

103. Рапопорт, С. И. Руководство по гастроэнтерологии / С. И. Рапопорт [и др.]; под ред. С. И. Рапопорта, Ф. И. Комарова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с.

104. Ратнер, Г. Л. Двадцатилетний опыт форсированного бужирования Рубцовых стриктур пищевода / Г. Л. Ратнер, В. И. Белоконев, А. Г. Габазов [и др.] // Хирургия. – 1998. – № 8. – С. 4–6.

105. Рахметов, Н. Р. Хирургическое лечение сочетанных ожоговых стриктур пищевода и желудка / Н. Р. Рахметов, Д. С. Жетимкаринов, В. А. Хребтов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 11. – С. 17–19.

106. Саблин, О. А. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии: учебно-методическое пособие / О. А. Саблин [и др.]. – СПб, 2002. – 88 с.

107. Саблин, О. А. Мотивация пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при выборе хирургического лечения / О. А. Саблин,

А. А. Дедовская, Т. А. Ильчишина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2–3. – С. 80.

108. Салахов, Э.С. Лечение детей с химическими ожогами пищевода второй и третьей степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Салахов Эльзамин Салахович. – СПб., 2008. – 23 с.

109. Сапин, М. Р. Атлас анатомии человека. В 3-х т. Том 2 : учебное пособие. – М. : Медицина, 2007. – 340 с.

110. Селиверстов, С. С. Клинические аспекты особенностей строения микроциркуляторного кровеносного русла слизистой оболочки в зоне пищеводно-желудочного перехода / С. С. Селиверстов // Журнал анатомии и гистологии. – 2012. – Т. 1. № 1. – С. 64–67.

111. Сигал, Е. И. Доброкачественные заболевания пищевода / Е. И. Сигал, М. В. Бурмистров // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 40–47.

112. Ситко, Л. А. Острый медиастинит у детей (диагностика и лечение с применением новых медицинских технологий) / Л. А. Ситко, Е. С. Бочарников, В. В. Полещук. – Омск, 2003. – 88 с.

113. Скворцов, М. Б. Пластика пищевода желудком у детей с рубцовыми сужениями пищевода / М. Б. Скворцов, М. А. Кожевников, А. В. Александров // Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 306.

114. Скворцов, М. Б. Выбор оптимального способа лечения рубцовых сужений пищевода : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Скворцов Моисей Борисович. – М., 1991. – 37 с.

115. Скворцов М. Б. Пластика пищевода при рубцовых сужениях. Анатомо-хирургическое и функциональное обоснование / М.Б. Скворцов, М.А. Кожевников, Н.С. Ипполитова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск., 2009 – №8. – С. 58-65.

116. Слесаренко, А. С. Торакоскопическая экстирпация пищевода при рубцовых стриктурах / А. С. Слесаренко // 5-й международный конгресс по

эндоскопической хирургии. – М., 2001. – С. 73–74.

117. Слесаренко, С. С. Медиастинит / С. С. Слесаренко, В. В. Агапов, В. А. Перелатов. – М. : Медпрактика, 2005. – 200 с.

118. Солоницын, Е. Г. Клинико-эндоскопическое значение различных вариантов строения же луд очно-пищеводного перехода / Е. Г. Солоницын, О. В. Боравкова, З. А. Левченко // Сб. тез. VI съезд НОГР (Москва, 1–3 февраля 2006 г.). – М. : Анахарсис, 2006. – 290 с.

119. Сотников, В. Н. Вибрационные и эндохирургические способы лечения стриктур пищеводно-кишечных и пищеводно-желудочных анастомозов / В. Н. Сотников, А. В. Сотников // Эндоскопическая хирургия. – 2000 – № 4. – С. 10–16.

120. Способ лечения рубцового стеноза пищевода. Патент 2402282 RU, МПК А61В 17/00 / Р. Я. Каримов, А. Е. Наливкин. – №2009129239/14. Заявка от 30.07.2009. Оpubл. 27.10.2010.

121. Способ лечения рубцовых стенозов пищевода. Патент 2301690 RU, МПК А61М 23/00 / В. Е. Щитинин, Д. В. Хаспеков, О. Г. Топилин. – №2005133934/14. Заявка от 03.11.2005. Оpubл. 27.06.2007.

122. Сторонова, О. А. Методика изучения двигательной функции пищевода : пособие для последипломного образования / О. А. Сторонова, А. С. Трухманов. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2011. – 36 с.

123. Титов, В. В. Технические аспекты колоэзофагопластики при сочетанных рубцовых стриктурах пищевода и глотки / В. В. Титов, В. А. Андрианов, А. Г. Зенгер // Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 310.

124. Ткаченко, Г. К. Бужирование пищевода по металлической струне-проводнику / Г. К. Ткаченко, К. А. Кашкин // Хирургия. – 1981. – № 3. – С. 98–101.

125. Федоров, Е. Д. Стандарты эндоскопической диагностики ГЭРБ в России / Е. Д. Федоров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 22–29.

126. Федотов, Л. Е. Лечение стойких рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов / Л. Е. Федотов, А. В. Волков // Вестник хирургии им. Грекова. – 2001. – № 4. – С. 127.

127. Чернеховская, Н. Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике / Н. Е. Чернеховская, В. К. Шишло, А. В. Поваляев, З. А. Шевхужев. – М., 2013.

128. Чернеховская, Н. Е. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, Д. П. Черепянец, А. В. Поваляев. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.

129. Чернеховская, Н. Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, Д. П. Черепянец, А. В. Поваляев. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 230 с.

130. Черноусов, А. Ф. Пластика пищевода толстой кишкой у больных с очаговыми стриктурами пищевода / В. А. Андрианов, А. И. Чернооков, Ф. А. Черноусов, А. А. Ларионов // Хирургия. – 2003. – № 7. – С. 50–54.

131. Черноусов, А. Ф. Лечебная тактика и выбор способа хирургического лечения больных с протяженными ожоговыми стриктурами пищевода / А. Ф. Черноусов, А. И. Чернооков, Д. В. Ручкин // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 11–16.

132. Черноусов, А. Ф. Хирургия пищевода : руководство для врачей / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский, Ф. С. Курбанов. – М. : Медицина, 2000.

133. Чхиквидзе, В. Д. Лечение постравматического стеноза нижней трети пищевода с образованием пищеводно-желудочных свищей / В. Д. Чхиквидзе // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – № 7. – С. 61–62.

134. Шулутко, А. М. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост микроорганизмов *in vitro* // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине / А. М. Шулутко, И. В. Ряпис, Ю. А. Крюгер, А. Н. Кузнецов. – М., 2001. – С. 43–45.

135. Adamopoulos, A. Acute upper gastrointestinal bleeding: comparison between recent users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / A. Adamopoulos, S. Efstathiou, D. Tsioulos // *Endoscopy*. – 2003– № 35. – P. 327–332.

136. Alam, M. S. Role of nitric oxide in host defense in murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities // M. S. Alam, T. Alaike, S. Okamoto // *Infect. And Immun.* – 2002. – № 70. – P. 3130–3142.

137. Altintas, E. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation / E. Altintas, S. Kacar, B. Tunc, O. Sezgin, E. Parlak, E. Altiparmak [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol.19. – P. 1388–1391.

138. Anderson, K. D. Application of the principles of myotomy and strictureplasty for treatment of esophageal strictures / K. D. Anderson, J. M. Acosta, N. J. Meyer Sherman // *J. Pediatr. Surg.* – 2002. – № 37(3). – P. 403–405.

139. Bernhardt, J. Caustic acid burn of the upper gastrointestinal tract: first use of endosonography to evaluate the severity of the injury / J. Bernhardt, H. Ptoč, L. Wilhelm, K. Ludvig / *Surg. Endosc.* – 2002. – Vol. 16. – № 6. – P. 1004.

140. Binder, R. J. Saturation, competition, and specificity in interaction of heat shock proteins (hsp) gp96, hsp90 and hsp70 with CD11b+ cells / R. J. Binder, M. L. Harris, A. Menoret, P. K. Srivastava // *J. Immunol.* – 2000. – № 165. – P. 2582–2587.

141. Boukthir, S. High doses of steroids in the management of caustic esophageal burns in children / S. Boukthir, I. Fetni, S. M. Mrad, M. A. Mongalgi, A. Debbabi, S. Barsaoui // *Arch. Pediatr.* – 2004. – Vol. 11. – № 1. – P. 13–17.

142. Briganti, V. Reflux strictures of the oesophagus in children: personal experience with preoperative dilatation followed by anterior funduplication / V. Briganti, L. Oriolo, A. Calisti // *Pediatric Surgery International*. – 2003. – Vol. 19 (7). – P. 544-547.

143. Brooker, J. C. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series / J. C. Brooker, C. G. Beckett, B. P. Saunders, M. J. Benson // *Endoscopy*. – 2003. Apr; – № 35(4). – P. 333–337.

144. Brown, R. A. Y-V advancement antropyloplasty for corrosive antral strictures / R. A. Brown, A. J. Millar, A. Numanoglu, H. Rode // *Pediatr. Surg.* – 2002. – Vol. 18. – № 4. – P. 252–254.

145. Brzozowska, I. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan / I. Brzozowska, P. C. Konturek, T. Brogoszewski et al. // *J. Pineal Res.* – 2002. – № 32. – P. 149–162.

146. Cattan, P. Extensive abdominal surgery after caustic ingestion / P. Cattan, N. Munoz-Bongrand, T. Berney, B. Halimi, E. Sarfati, M. Celerier // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231. – № 4. – P. 519–523.

147. Caustic esophageal injury in adults. – URL: <http://www.uptodate.com/>, 2008.

148. Corsi, P. R. Esophagogastric acute injury caused by a chemical agent / P. R. Corsi, M. B. Hoyos, S. Rasslan, A. T. Viana, D. Gagliardi / *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2000. – Vol. 46. – № 2. – P. 98–105.

149. Cross, R. K. Nitric oxide in inflammatory bowel disease / R. K. Cross // *Inflam. Bowel Dis.* – 2003. – Vol. 9. – № 3. – P. 176–189.

150. Daniel, E. E. Roles of guanylate cyclase in responses to myogenic and neural nitric oxide in canine lower esophageal sphincter / E. E. Daniel, T. J. Bowes, J. Jury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – № 301. – P. 1111–1118.

151. Davids, P. H. Consequences of caustic damage of the esophagus [Article in Dutch] / P. H. Davids, J. F. Bartelsman, H. W. Tilanus, J. J. Van Lanschot // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2001. – Nov. 3. № 145 (44). – P. 2105–2108.

152. Demirbilek, S. Polyunsaturated phosphatidylcholine lowers collagen deposition in a rat model of corrosive esophageal burn / S. Demirbilek, G. Aydin et al. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2002. – № 12 (1). – P. 8–12.

153. Devesa, S. S. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States / S. S. Devesa, W. J. Blot, J. F. Jr. Fraumeni // *Cancer.* – 1998. – Nov. 15. – № 83 (10). – P. 2049–2053.



154. Dick, J. M. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide synthase-deficient mice / J. M. Dick // *J. Physiol.* – 2002. – Vol. 538. – P. 133–143.

155. Fiorucci, S. NSH-1000, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic and selectively delivers NO in the liver and protects against development of portal hypertension / S. Fiorucci // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 8897–8902.

156. Gadea, V. Our attitude in esophageal and gastric post-caustic lesions / V. Gadea, D. Petrescu, E. Gadea, A. Bosman, G. Oлару, M. Alexandrescu, A. Lazar // *Chirurgia.* – 2000. – Vol. 95. – № 3. – P. 273–277.

157. Garsia, D. E. Upper gastrointestinal tract injury caused by ingestion of caustic substances / D. E. Garsia, F. M. Castro, G. M. Romero, H. L. Castilla // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 24. – № 4. – P. 191–195.

158. Green, J. A. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma / J. A. Green, R. Amaro, J. S. Barkin // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. Dec. – № 45 (12). – P. 2367–2368.

159. Gribajcevic, M. Endoscopic treatment of the benign and malignant esophageal stenosis / M. Gribajcevic, S. Gornjakovic, N. Vanis // *Med. Arh.* – 2002. – № 56 (1 Suppl 1). – P. 5–6.

160. Groitl, H. Endoscopic treatment of scar stenosis in the upper GI Tract / H. Groitl // *Endoscopy.* – 2000. – Vol. 16. – № 5. – P. 168–170.

161. Han, Y. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: a 30 years of experience / Y. Han, Q. S. Cheng, X. F. Li, X. P. Wang // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2846.

162. Helmer, K. S. Gastric nitric oxide synthase expression during endotoxemia: implications in mucosal defence in rats / K. S. Helmer, S. D. West, G. L. Shipley et al. // *Gastroenterology.* – 2002. – № 123. – P. 173–186.

163. Heumann, H. Acid burns in the oesophagus [Article in German] / H. Heumann, G. Pfeilmeier // *Laryngorhinootologie.* – 2002. – № 81 (6). – P. 430–433.

164. Hydzyk, P. Self-poisonings of the addicted persons with corrosive

substances / P. Hydzik, P. Sadlik // J. Przegł. Lec. – 2000. – Vol. 57. – № 10. – P. 580–584.

165. Johansson, J. Anastomotic diameters and strictures following esophagectomy and total gastrectomy in 256 patients / J. Johansson, T. Zilling, C. S. von Holstein, F. Johnsson, S. Oberg, B. Walther // World J. Surg. – 2000, Jan. – № 24 (1). – P. 78–84.

166. Kamijo, Y. Alkaline esophagitis evaluated by endoscopic ultrasound / Y. Kamijo, I. Kondo, K. Soma, H. Imaizumi, T. Ohwada // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – Vol. 39. – № 6. – P. 623–625.

167. Kaushik, S. P. An unusual manifestation of severe caustic injuri / S. P. Kaushik, H. B. Yim, T. Agasthian / Singapore Med. J. – 2000. – Vol. 41. – № 1. – P. 39–40.

168. Katzka D.A. Caustic injury to the Esophagus. // Curr. Treat Options Gastroenterol. – 2001, Feb;4(I) –P. 59-66.

169. Keh, S. M. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma / S. M. Keh, N. Onyekwelu, K. McManus, J. McGuigan // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 5223.

170. Kim, J. H. Corrosive esophageal strictures: long-term effectiveness of ballon dilation in 117 patients / J. H. Kim, H. Y. Song, H. C. Kim, J. H. Shin, K.R Kim, S.W. Park et al. // J. Vase Interv Radio. – 2008. – Vol. 19. – P. 736–741.

171. Kim, J. H. Palliative treatment of unresectable esophagogastric junction tumors: ballon dilation combined with chemotherapy and/or radiation therapy and metallic stent placement / J. H. Kim, H. Y. Song, J. H. Shin, T. W. Kim, K.R Kim et al. // J. Vase. Interv. Radiol. – 2008. – Vol. 19. – P. 912–917.

172. Kim, Y. T. Is it necessary to resect the diseased esophagus in performing reconstruction for corrosive esophageal stricture? / Y. T. Kim, S. W. Sung, J. H. Kim // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–6.

173. Kochhar, R. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures / R. Kochhar, G. K. Makharia // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56. – P. 829–834.

174. Koornstra, J. J. Diagnostic image (164). A man who drank formalin by mistake. Caustic lesions of esophagus and stomach / J. J. Koornstra, P. L. van Haelst / Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2003. – Vol. 147. – № 8. – P. 2219.

175. Korenkov, M. Benign peptic stricture of the middle third of the esophagus [Article in German] // M. Korenkov, N. Yucel, E. Neugebauer, H. Troidl // Zentralbl. Chir. – 2002. Jan. – № 127 (1). – P. 52–55.

176. Lord, R. Benign oesophageal strictures / R. Lord, T. DeMeester // Oxford Textbook of Surgery / P. Morris, W. Wood (Eds.). – Oxford : Oxford University Press. – 2000. – P. 1262–1269.

177. Lucktong, T. A. Resection of benign esophageal stricture through a minimally invasive endoscopic and transgastric approach / T. A. Lucktong, J. M. Morton, N. J. Shaheen, T. M. Farrell // Am. Surg. – 2002. Aug. – № 68 (8). – P.720–723.

178. Montoro Huguet, M. A. Lesiones esofagogastricas por causticos / M. A. Montoro Huguet / Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 23. – № 9. – P. 436–447.

179. Mucci, B. Oesophageal ruptures complicating balloon dilatation of strictures report of two cases / B. Mucci // Br. J. Radiol. – 2001. – Vol. 64. – № 7. – P. 1060–1061.

180. Munoz-Bongrand, N. Extensiv digestive caustic burns: what are the limits for rezektion? A series of 12 patients / N. Munoz-Bongrand, P. Cattan, C. Chaisemartin, H. Bothereau, I. Honigman, E. Sarfati // Ann. Chir. – 2003. – Vol. 128. – № 6. – P. 373–378.

181. Munoz-Bongrand, N. Right ileo-coloplasty after total esophagogastrectomy for caustic lesion / N. Munoz-Bongrand, A. Cortes, E. Sarfati / J. Chir. – 2001. – Vol. 138. – № 6. – P. 349–352.

182. Naidu, K. R. Corrosive strictures of the oesophagus // K. R. Naidu, S. Kapoor, T. K. Chattopadhyay // Natl. Med. J. India -2002- Jul-Aug;15(4)-p.185-7

183. Narayani, R. I. Recurrent proximal esophageal stricture associated with dysplasia in squamous cell papillomatosis / R. I. Narayani, G. S. Young // Gastrointest

Endosc. – 2002. Oct. – № 56 (4). – P. 591–594.

184. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease / G. N. Tytgat et al. // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2008. – Vol. 273. – P. 249–256.

185. Nijhawan, P. K. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus / P. K. Nijhawan, K. K. Wang // *Gastrointest. Endosc.* – 2000. № 52. – P. 328–332.

186. Nostrant, T. T. Esophageal dilation / T. T. Nostrant, P. S. Nandi // *Gastroenterologist*. – 1998. – Vol. 6. – № 1. – P. 5–15.

187. Ogunleye, A. O. Corrosive oesophagitis in Nigeria: clinical spectrums and implications / A. O. Ogunleye, G. B. Nwaorgu et al. // *Trop. Doct.* – 2002. – № 32 (2). – P. 78–80.

188. Pera, M. Duodenal-content reflux esophagitis induces the development of glandular metaplasia and adenosquamous carcinoma in rats / M. Pera, M. J. Brito, R. Poulson et al. // *Carcinogenesis*. – 2000. Aug. – № 21 (8). – P.1587–1591.

189. Prevention of stricture with intaluminal stenting traegh laparotomy after corrosive esophageal burns. – URL: <http://ejcts.ctsnetjournals.com/>, 2006.

190. Pruvot, F. R. Gastric conservation in severe caustic lesions of the digestive tract: is it legitimate? / F. R. Pruvot, F. Brami, F. Saulnier, L. Gambiez, D. Roumilhac, J. P. Chambon, J. C. Paris, P. Quandalle / *Ann. Chir.* – 2003. – Vol. 128. – № 1. – P. 11–17.

191. Ramasamy, K. Corrosive ingestion in adults / K. Ramasamy, V. V. Gumaste // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 37. – № 2. – P. 119–124.

192. Said, A. Prediction of early recurrence of benign esophageal strictures / A. Said, D. J. Brust, E. A. Gaumnitz, M. Reicheldefer // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – № 6. – P. 1252–1256.

193. Shemesh, E. Comparison between Savary-Gilliard and ballon dilatation of benign esophageal strictures / E. Shemesh, A. Czerniak // *World. J. Surg.* – 1990. № 14. – P. 518–522.

194. Shin, J. H. Esophagorespiratory fistula: Long-term results of palliative treatment with covered expandable metallic stents in 61 patients / J. H. Shin, H. Y. Song, G. Y. Ko, J. O. Lim, H. K. Yoon, K. B. Sung // *Radiology*. – 2004. – Vol. 232. – P. 252–259.
195. Siegel, J. H. Esophageal dilatation after surgical resection / J. H. Siegel // *Endoscopy*. – 1986. – Vol. 18. Supp 3. – P. 40–43.
196. Tapiero, H. Arginine / H. Tapiero, G. Mathe, P. Couvreur, K. Tew. // *D. I. Biomed and Pharmacother.* – 2002. – № 56. – P. 439–445.
197. Tytgat, G. N. Reflections by an endoscopist / G. N. Tytgat // *Gastrointest Endosc.* – 2003. Dec. – № 58 (6 Suppl). – P. 6–7.
198. Tytgat, G. N. Review article: management of mild and severe gastro-oesophageal reflux disease / G. N. Tytgat // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. Jun. – № 17. Suppl 2. – P. 52–56.
199. Tytgat, G. N. Role of surveillance in intestinal metaplasia of the esophagus and gastroesophageal junction / G. N. Tytgat, J. W. Van Sandick, J. J. Lanschot, H. Obertop // *World J. Surg.* – 2003. Sep. 27. – № 9. – P. 1021–1025.
200. Wang, Y. G. Endoscopic dilation of esophageal stricture without fluoroscopy is safe and effective / Y. G. Wang, T. L. Tio, N. Soehendra // *World J. Gastroenterol.* – 2002. Aug. 8. – № 4. – P. 766–768.
201. Wilkins, W. E., Ridley M. G., Ponziak A. L. // *Gut*. – 1984. – Vol. 25. – P. 478.
202. Zhang, T. Serum levels of VEGF and nitric oxide in esophageal squamous carcinoma patients and the clinical significance [Chinese] / T. Zhang, F. Zhang, T. Jiang et al. // *Ai. Zheng.* – 2002. Nov. 21. – № 11. – P. 1248–1250.
203. Ziche, M. Nitric oxide and angiogenesis / M. Ziche, L. Morbidelli // *J. Neurooncol.* – 2000. – Vol. 50. – P. 139–148.
204. Zwischenberger, J. B. Surgical aspects of esophageal disease: perforation and caustic injury / J. B. Zwischenberger, C. Savage et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – № 165 (8). – P. 1037–1040.