

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Скажутина Татьяна Валерьевна

**ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ПИЩЕВОДА  
С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Виктор Львович Цепелев

Чита – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	11
1.1 Этиология, классификация, патогенез и принципы хирургического лечения доброкачественных рубцовых сужений пищевода. . . . .	11
1.2 Внутрисветные дилатирующие методы лечения рубцовых сужений пищевода. . . . .	24
1.3 Применение аргоновой плазмы в медицине. . . . .	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	37
2.1 Дизайн исследования. . . . .	37
2.2 Клиническая характеристика больных с рубцовым стенозом пищевода. . .	37
2.3 Методы лечения больных с рубцовыми сужениями пищевода. . . . .	47
2.4 Методы исследования. . . . .	53
2.4.1 Клинические и инструментальные методы. . . . .	53
2.4.2 Лабораторные методы исследования. . . . .	57
2.4.2.1 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пищевода. . . . .	57
2.4.2.2 Биохимические методы исследования. . . . .	59
2.4.3 Статистическая обработка материала. . . . .	62
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ. . . . .	63
3.1 Постожоговые сужения пищевода. . . . .	67
3.2 Пептические сужения пищевода. . . . .	85
ГЛАВА 4 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗА ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ. . . . .	97
ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ЭНЕРГИИ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВОДА. . . . .	110

5.1 Динамика секреции матричной металлопротеиназы-2 клетками пищеводной стенки. . . . .	110
5.2 Содержание гидроксипролина в биоптатах пищевода. . . . .	126
5.3 Экспрессия фактора роста фибробластов клетками стенки пищевода в зоне постожоговой рубцовой стриктуры. . . . .	128
5.4 Изменение концентрации белков теплового шока. . . . .	139
5.5 Уровень интерлейкина-8. . . . .	143
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ. . . . .	147
ВЫВОДЫ. . . . .	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	164
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. . . . .	193

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность избранной темы**

Лечение рубцовых сужений пищевода на протяжении десятилетий не теряет своей актуальности [40; 55; 204; 240]. Ведущим причинным фактором формирования эзофагеального сужения в России являются химические травмы, исход которых в рубцовый стеноз у детей составляет 20–30 %, у лиц трудоспособного возраста – 25 % [50; 64]. Отчетливая тенденция отмечена в повышении частоты выявляемости пептических стриктур пищевода на фоне общего роста заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), распространенность которой среди представителей различных популяционных групп колеблется от 4,8–7,1 % до 20–27 % с частотой развития пептических стенозов до 10 % случаев [33; 45].

### **Степень разработанности темы диссертации**

Разнообразие подходов к ведению данной группы больных и постоянный поиск новых дилатирующих или оперативных методик являются отражением недостаточной эффективности и результативности существующего лечения. Хирургическое лечение данной группы больных отличается трудоемкостью, сложностью исполнения и высоким риском сопутствующих осложнений, таких, как несостоятельность швов и развитие рубцовых сужений пищеводно-кишечных анастомозов в 12–54,6 % и 9–19,6 % случаев соответственно [56]. Основными внутрипросветными методами лечения данной группы больных являются бужирование по направляющей струне и баллонная дилатация. Но, несмотря на существенные преимущества перед оперативными методиками, неэффективность дилатации выявляется в 10,4 %, а рестенозирование – у 20–40 % пролеченных больных [101; 125; 164; 230].

Поиски альтернативных способов лечения привели к широкому внедрению в клиническую практику внутрипросветных эндоскопических пособий. Возможность локального воздействия, осуществляемая под постоянным

визуальным контролем, обуславливает перспективность дальнейшего развития и совершенствования эндоскопического лечения рубцовых сужений пищевода. Успешной эндоскопической методикой восстановления проходимости пищевода при обтурирующих просвет опухолях является аргоноплазменная реканализация [181; 226; 265]. Между тем, данных о применении метода при доброкачественных рубцовых сужениях пищевода нет.

### **Цель исследования**

Оценить клиническую эффективность и изучить механизм действия аргонной плазмы при доброкачественных рубцовых сужениях пищевода.

### **Задачи исследования**

1. На основании клинических, эндоскопических, рентгенологических критериев проанализировать результаты и оценить эффективность эндоскопического метода лечения с использованием аргонной плазмы у больных с доброкачественными постожоговыми и пептическими стриктурами пищевода.

2. Определить оптимальные показания к применению эндоскопической аргоноплазменной реканализации у больных с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода.

3. Выявить морфологические изменения, возникающие в пищеводной стенке у пациентов с рубцовыми стенозами под воздействием аргонной плазмы.

4. С помощью эндоскопических, морфологических и биохимических критериев оценить противовоспалительный эффект аргонной плазмы.

5. Изучить механизм реканализующего действия аргонной плазмы на основании динамики экспрессии фактора роста фибробластов, секреции металлопротеиназы-2 и концентрации продукта распада коллагена – гидроксипролина.

### **Научная новизна**

Впервые разработана и применена методика эндоскопического лечения

доброкачественных рубцовых стенозов пищевода постожоговой и пептической этиологии с использованием аргонной плазмы. Хорошие результаты лечения достигнуты в 55,8 % случаев, удовлетворительные – в 26,9 %. Максимальная эффективность метода отмечена при пептических стриктурах и непротяженных постожоговых сужениях – в 58,8 % и 71,4 % случаев соответственно.

Установлено, что под воздействием аргонной плазмы происходит изменение динамики секреции матриксной металлопротеиназы-2 и фактора роста фибробластов. В процессе лечения в биоптатах пищеводной стенки в зоне рубцового сужения отмечается повышение на 25 % уровня секреции фибробластами матриксной металлопротеиназы-2, точкой протеолитического действия которой становится патологическая рубцовая ткань, и на 37,5 % – фактора роста фибробластов, отвечающего за стимуляцию выработки фибробластами новых молекул тропоколлагена. Отражением процесса распада старых волокон коллагена выступает увеличение локального содержания гидроксипролина на 67,5 % в процессе реканализации зон стеноза.

На фоне проводимого лечения с использованием аргонной плазмы в биоптатах пищевода отмечается снижение уровня IL-8 в 6,3 раза, HSP70 на 60 % и HSP90a в 2,3 раза относительно первоначального уровня, что является индикатором стихания воспалительного ответа в зоне рубцового сужения.

Впервые установлена роль нейтрофилов в механизмах формирования грубых рубцов в пределах эпителиального пласта у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода на фоне хронического продуктивного воспаления пищевода. При иммуногистохимическом исследовании зафиксирован феномен фагоцитирования нейтрофилами фактора роста фибробластов с отложением последнего в их цитоплазме. Последующая миграция клеток воспаления в поврежденный эпителиальный слой сопровождается гибелью и высвобождением протеина, способствующего бесконтрольному разрастанию соединительной ткани в зоне поражения пищеводной стенки.

На основе проведенных исследований разработаны показания и рекомендации по применению эндоскопического лечения рубцовых стенозов

пищевода с использованием аргоновой плазмы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Научно-практическая значимость полученных данных заключается в разработке нового эффективного способа лечения доброкачественных рубцовых стенозов пищевода, основанного на использовании энергии аргоновой плазмы (Патент РФ на изобретение № 2491028, дата публикации 27.08.2013. Бюл. № 24). В ходе исследования установлены механизмы реканализирующего действия энергии аргоновой плазмы на пищеводную стенку в зоне доброкачественного постожогового сужения. Установлены противовоспалительный и репаративный эффекты аргоновой плазмы при хроническом продуктивном вялотекущем эзофагите постожогового генеза. Эндоскопический способ лечения рубцовых сужений пищевода с использованием аргоновой плазмы внедрен в ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. Применение метода в клинической практике позволило на 48 % улучшить хорошие непосредственные результаты внутрипросветного лечения, в отдаленном периоде в 2,2 раза сократить кратность курсов и в 1,4 раза увеличить период клинической ремиссии у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Основной методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики, лечения и прогрессирования рубцовых сужений пищевода постожоговой и пептической этиологии. Методами настоящего исследования были следующие: ЭГДС, аргоноплазменная реканализация, морфологическое, иммуногистохимическое и биохимическое исследования биопсийного материала.

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

1. Эндоскопическая аргоноплазменная реканализация является

малотравматичным и эффективным методом, позволяющим в короткие сроки достигнуть стойкой реканализации стенозированного участка пищевода и значительно увеличить период ремиссии. Максимальный процент хороших результатов достигнут у пациентов с непротяженными посттравматическими и пептическими сужениями.

2. Под воздействием аргоновой плазмы у пациентов с доброкачественными сужениями пищевода отмечается купирование эндоскопических, морфологических и биохимических признаков хронического воспаления в пищеводной стенке. По окончании курса эндоскопической аргоноплазменной реканализации в слизистом и подслизистом слоях стенозированного участка отмечается уменьшение нейтрофильной и лимфоцитарно-плазмацитарной инфильтрации, снижение митотической активности эпителия, нормализация толщины эпителиальной выстилки и стратификации слоев наряду с умеренным уменьшением объема соединительной ткани в субэпителиальной зоне.

3. Аргоновая плазма запускает механизм ремоделирования рубцовой ткани за счет увеличения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 и фактора роста фибробластов собственными клетками пищеводной стенки, биохимическим индикатором которого является локальное повышение уровня гидроксипролина в процессе лечения.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 113 пациентов с рубцовыми стенозами пищевода постожоговой и пептической этиологии, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Диагноз рубцового сужения пищевода установлен клинически и при первичной эзофагоскопии. Оценка динамики показателей морфологического, иммуногистохимического и биохимического исследований подтверждена статистическим анализом. Значимость различий по сравнению с исходным уровнем оценивали при помощи критерия Вилкоксона, между группами –

критерия Манна – Уитни (U-тест). Для сравнения дискретных величин использовался критерий  $\chi$ -квадрат. Если значение абсолютных величин было меньше 10 и 5, использовали критерий  $\chi$ -квадрат с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, соответственно. Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0»

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские технологии и оборудование» (Чита, 2012); межрегиональной научно-практической конференции «Хирургия Забайкалья – 2012» (Чита, 2012); 2-ом съезде анестезиологов-реаниматологов Забайкалья с международным участием (Чита, 2013); межрегиональной научно-практической конференции «Реабилитация хирургических больных в условиях модернизации отечественного и регионального здравоохранения» (Чита, 2013); 7-ой межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2013); 5-ом Всероссийском съезде эндоскопистов с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2014); 12-ом съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); 7-ом Всероссийском съезде эндоскопистов с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии: настоящее и будущее эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургическим специальностям ПК-2 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201152871.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования применены в практической

деятельности эндоскопического отделения ГУЗ ККБ г. Читы. Материалы диссертационной работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре госпитальной хирургии и кафедре медицины катастроф ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 270 источниками, из которых 113 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 47 таблиц и 32 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором сформулирована концепция работы, составлен план ее выполнения. Лично в 80 % и при его участии в 20 % выполнено эндоскопическое лечение пациентов с рубцовыми стенозами пищевода разработанным методом. Автор принимал непосредственное участие в проведении лабораторных исследований, 30 % биопсийного материала изучено им самостоятельно. Весь первичный материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован с последующей статистической обработкой лично автором.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология, классификация, патогенез и принципы хирургического лечения доброкачественных рубцовых сужений пищевода

Рубцовые сужения – группа доброкачественных стенозирующих заболеваний пищевода, основным клиническим проявлением которых является дисфагия [34; 35]. Отсутствие тенденции к снижению частоты встречаемости эзофагеальных стриктур, отличающихся полиэтиологичностью, среди населения России связано с преобладанием в развитии данной патологии двух основных причинных факторов: химической травмы и пептического рефлюкс-эзофагита, уровень развития рубцового стеноза при которых достигает 20 % и 10 % соответственно [64; 88; 100; 232]. Основная задача применяемых клинических классификаций направлена на дальнейшее ориентирование клинициста в определении принципов курации для каждого конкретного пациента. Принципиально важными положениями, влияющими на лечебную тактику, являются этиология, степень, протяженность, локализация и степень компенсации органа [64; 168].

Определение этиологического фактора является первостепенным для формирования корректного подхода к симптоматическому лечению пациента с рубцовым сужением пищевода, в связи с чем, по причинам возникновения эзофагеальные стриктуры подразделяются на две основные группы:

- 1) не связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом:
  - последствия химических ожогов,
  - последствия системных и инфекционных заболеваний,
  - ятрогенной природы;
- 2) связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом – рубцовое сужение возникает на фоне длительно текущего рефлюкс-эзофагита.

Химические травмы пищевода на сегодняшний день в России занимают лидирующую позицию среди причин формирования рубцово-воспалительного

процесса в пищеводной стенке, составляя 50–70 % от общего числа. Нередко данный факт связывают с массовым производством химических веществ и повсеместным их применением в промышленности и быту [72; 126]. Среди основных химических агентов, применение которых осуществляется, преимущественно, случайным образом при небрежном хранении и использовании, относятся концентрированные растворы кислот, реже щелочей, керосин, формалин, ацетон, растворы хлористого цинка и марганцовокислого калия, спиртовой раствор йода, перекись водорода, растворители лаков [50]. В 20–25 % случаев сопутствующим фактором получения химической травмы у мужчин является алкогольное опьянение. Среди женщин, согласно литературным данным, нередко причиной приема прижигающей жидкости являются суицидальные мотивы [64; 257]. Получение химической травмы детьми в преобладающем большинстве происходит в возрастной группе от 1 года до 3 лет, среди принимаемых веществ преобладают средства бытовой химии [7; 69; 120; 153; 192].

Рубцовые эзофагеальные сужения, явившиеся осложнением инфекционных заболеваний, таких как тиф, скарлатина, туберкулез и сифилис, как правило, развиваются на фоне выраженного специфического инфекционного эзофагита, отека и инфильтрации слизистой. К числу системных процессов, приводящих к сужению просвета пищевода, относятся коллагенозы (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), прогрессирование которых приводит к атрофии мышечного слоя органа и развитию воспалительно-склеротических процессов в подслизистом слое. Формирующиеся рубцовые деформации в пределах подслизистой пластинки характеризуются распространенным характером и способствуют развитию выраженной моторной дисфункции [15; 118; 180]. В последние годы существенное внимание приковано к проблеме эозинофильного эзофагита, относящегося к числу иммуноантигенопосредованных заболеваний. В патогенезе развития моторной дисфункции пищевода лежит массивная изолированная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода, являющаяся следствием, по мнению ряда авторов, реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на пищевой или воздушный аллерген [156; 179; 183; 196;

210; 223].

Среди основных факторов ятрогенного воздействия, приводящих к развитию рубцовых сужений пищевода, относятся лучевая терапия и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода, запускающие каскад фиброзно-склеротических процессов в стенке [118; 259]. Нередко рост числа ятрогенных причин в развитии рубцовых сужений пищевода связан с внедрением в клиническую практику современных внутриспросветных эндоскопических пособий, а в частности методики подслизистой диссекции, в лечении ранних неопластических процессов пищевода, распространяющихся полуциркулярно или циркулярно [234]. Необходимо отметить, что риск развития эзофагеальной стриктуры при репарации кругового дефекта стенки достигает 88–100 %, а основные превентивные мероприятия, такие, как локальные инъекции глюкокортикоидов, прием митомицина С и эндоскопическая пересадка фрагмента слизистой полости рта, целесообразны к применению в раннем послеоперационном периоде [79; 214; 215; 238; 268].

Важно отметить, что инфекционные, ятрогенные и системные факторы развития рубцовых сужений пищевода относятся к числу редких, а частота их встречаемости не превышает 10 % [51; 64; 82; 178].

Вторым в России по распространенности причинным фактором развития рубцовых стенозов пищевода является пептический рефлюкс-эзофагит, как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, нередко сопровождающийся повышенной кислотностью желудочного сока [16; 114; 119; 147]. В Европе процент этиологической значимости желудочно-пищеводного рефлюкса в развитии рубцовых эзофагеальных стриктур достигает 70–80 %, в России – 30–40 %. Неоспоримыми причинами развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются дисфункция нижнего пищеводного сфинктера и хиатальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. К числу сомнительных причин, не нашедших подтверждения в клинических исследованиях, относятся нарушение моторики пищевода и снижение эвакуаторной функции желудка [115; 169; 184; 224].

Важно отметить, что для постожоговых сужений характерно наличие отдельных классификационных категорий, обусловленное особенностями локализации и протяженности зоны химической травмы. Для пептического сужения классической локализацией является нижняя треть пищевода, в пределах которой под агрессивным воздействием желудочного и дуоденального содержимого развивается хронический рефлюкс-эзофагит [62]. Локализация и протяженность постожоговых стенозов характеризуется большим разнообразием, зависящим от химического состава и характера отравляющего вещества, периода его воздействия на слизистую и наличия физиологических сужений, в пределах которых возможно увеличение времени экспозиции химического агента [21; 22; 73].

В 1982 году Г. Л. Ратнером и В. И. Белоконовым была разработана классификация постожоговых рубцовых сужений, отражающая их топографические особенности [64].

По локализации постожоговые сужения подразделяются на:

- высокие стриктуры – в области входа в пищевод и шейного отдела (соответствуют верхней трети пищевода);
- срединные стриктуры – нижняя часть шейного отдела, область дуги аорты и бифуркации трахеи (соответствуют средней трети пищевода);
- низкие стриктуры – кардиальные (соответствуют нижней трети пищевода);
- комбинированные стриктуры.

По протяженности поражения:

- короткая (мембранозные или плёчатые) – менее 3 см в длину;
- трубчатая – от 3 до 5 см в длину;
- протяженная – более 5 см в длину;
- четкообразная – чередование суженных участков с нормальными;
- тотальное поражение пищевода.

Ключевым фактором выбора метода дальнейшего лечения является определение степени эзофагеального стеноза. Общепринятой в этом отношении считается классификация Ю. И. Галлингера, подразделяющая сужения в

зависимости от диаметра на 4 группы:

- I степень – 9–11 мм;
- II степень – 6–8 мм;
- III степень – 3–5 мм;
- IV степень – 0–2 мм [35; 39].

Клинической классификацией, дополняющей классификацию Ю. И. Галлингера, косвенно отражающей выраженность стеноза, является шкала определения степени дисфагии Bown, предполагающая балльное распределение полученных субъективных данных:

- 0 баллов – дисфагия отсутствует;
- 1 балл – возникают периодические затруднения при проглатывании твердой пищи;
- 2 балла – возможно питание полужидкой пищей;
- 3 балла – возможно питание жидкой пищей;
- 4 балла – полная дисфагия [21; 100].

Резонансной по значимости в сравнении с двумя предыдущими для клинической стратегии и вмещающей метрический и клинический аспекты является классификация степеней компенсации сужения, ключевые элементы которой – диаметр стеноза, выраженность дисфагии и состояние супрастенотического отдела;

- компенсированная – просвет сужения 1,0–0,7 см в диаметре, отсутствует супрастенотическое расширение, проходит полугустая пища;
- кубкомпенсированная – просвет сужения 0,6–0,4 см в диаметре, имеется супрастенотическое расширение, проходит только жидкость;
- декомпенсированная – просвет 0,3–0,1 см в диаметре, выраженное супрастенотическое расширение, плохо проходит или не проходит вода [64].

Патогенетические механизмы формирования постожоговых и пептических рубцовых сужений пищевода являются довольно типичными. Ключевое звено развития эзофагального стеноза – изменение и нарушение метаболизма соединительной ткани на фоне хронического эрозивно-язвенного воспаления

пищеводной стенки, глубина распространения которого при постожоговых сужениях напрямую зависит от характера прижигающего агента [26; 73; 251]. Контакт растворов кислот с органическими тканями, а в частности белками, сопровождается образованием плотных, не растворимых в воде альбуминатов, формирующих струп и препятствующих глубокому распространению реагента. Основное отличие в воздействии на ткани щелочей заключается в возникновении глубокого колликвационного некроза стенки за счет омыления жиров и формирования рыхлых альбуминатов в реакции с белками, не способных выступить в качестве механического препятствия для прижигающего агента [23; 25].

Первоначальным этапом репарации пептических и постожоговых язв, распространяющихся на слизистый и подслизистый слои, является формирование грануляций в зоне эрозивно-язвенного дефекта, объем которых зависит от выраженности, глубины и распространенности поражения [17]. Образование грануляционной ткани сопровождается, а на фоне хронического не купируемого воспаления замещается, активным фибриллогенезом и синтезом волокон коллагена. В качестве основного клеточного элемента и источника соединительнотканного матрикса в условиях химической травмы и затяжного пептического эзофагита выступают зрелые фибробласты, беспорядочно продуцирующие в межклеточное пространство молекулы тропоколлагена, из которых впоследствии осуществляется сборка коллагеновых нитей, заполняющих поврежденный каркас преимущественно подслизистого слоя, хотя, нередко, участки рубцовой ткани обнаруживаются между гипертрофированными мышечными волокнами, а при химической травме и в пределах адвентициального слоя [87; 131].

Ключевым механизмом стенозирования и деформации просвета пищевода является ретракция коллагеновых волокон и усадка беспорядочно сформировавшегося фиброзного матрикса [31; 64; 75; 246]. В физиологических условиях у здоровых людей процессы репарации и избыточного фиброобразования контролируются фибробластами, выполняющими ключевую роль в феномене ремоделирования рубцовой ткани, осуществление которого обеспечивается синтезом специфических в отношении коллагеновых волокон протеолитических ферментов – металлопротеиназ или коллагеназы [47; 75; 83; 206;

227]. Также в качестве продуцентов коллагеназ выступают макрофаги, нейтрофилы и клетки эндотелия. Основное предназначение металлопротеиназ заключается в деструктуризации коллагеновой молекулы до низкомолекулярных пептидов, за счет чего обеспечивается «расширение» старых волокон и образование для фибробластов нового строительного материала для молекул тропоколлагена. Специфическим индикатором коллагенового метаболизма является основной продукт его распада – гидроксипролин [21; 49; 60; 110]. Гидроксипролин составляет 10 % от всех входящих в состав коллагена аминокислот и обнаруживается, как правило, в моче, сыворотке крови и локально в патологических тканях [29; 96]. Постоянное обновление компонентов соединительнотканного матрикса является отражением физиологического равновесия между процессами синтеза и распада коллагена [54; 135]. Нарушение нормальной динамики коллагенового обмена с преобладанием чрезмерного образования неминуемо ведет к беспорядочному фиброзированию, основным проявлением которого выступает рубцовая деформация с последующим нарушением специфической функции органа [5; 6; 203]. Весьма наглядным клиническим примером патологического коллагенолиза является развитие доброкачественных сужений пищевода постожоговой и пептической этиологии, отличающихся необратимостью рубцовых изменений, а нередко, и их прогрессированием.

Традиционная тактика лечения рубцовых сужений пищевода заключается в выборе одного из укрепившихся в медицинской практике направлений: хирургического или консервативного, а основная цель их сводится к восстановлению естественного питания пациента [11; 41; 59].

Среди методов хирургического лечения рубцовых стриктур пищевода различают радикальные, паллиативные и симптоматические оперативные вмешательства; плановые и экстренные; одно, двух и многомоментные операции [64; 143].

Показаниями к оперативному лечению при рубцовых стриктурах пищевода являются:

- 1) полная облитерация просвета пищевода;

2) укорочение пищевода с развитием вторичной кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагита (при постожоговых стенозах);

- 3) необходимость частых дилатаций (более одного раза в месяц);
- 4) тяжелая дисплазия слизистой и рак *in situ*;
- 5) наличие пищеводно-трахеального или пищеводно-бронхиального свища;
- 6) сочетанные ожоговые поражения.

Принципиально важными условиями выбора метода эзофагопластики являются степень, локализация, протяженность, наличие оперативных вмешательств в анамнезе и соматическое состояние пациента [8; 44; 55; 126; 165].

Среди разновидностей пластических операций на пищеводе выделяют три основные группы:

- 1) местная эзофагопластика с использованием собственной ткани пищевода;
- 2) шунтирующая пластика;
- 3) эзофагопластика после резекции или экстирпации пищевода [9; 18; 19; 64; 256; 257].

Выполнение местной эзофагопластики технически возможно при коротких стриктурах, не превышающих 2 см. Технически оперативное пособие выполняется в трех вариантах:

- 1) рассечение короткой рубцовой стриктуры пищевода с наложением анастомоза в 3/4;
- 2) циркулярная резекция стриктуры с анастомозом конец в конец;
- 3) наложением обходного анастомоза конец в бок без резекции стриктуры [77].

Основное преимущество местной эзофагопластики заключается в органосохраняющем принципе подхода к восстановлению физиологии органа, однако, по данным Черноусова А. Ф. и соавт., частота несостоятельности швов в послеоперационном периоде достигает до 10–14 %, уровень летальности достигает 3 %, а формирование стриктур анастомозов в отдаленном послеоперационном периоде отмечается в 21,4 % случаев [27; 244].

Шунтирующая пластика представляет собой методику создания обходного пути для перорального питания пациента при протяженных постожоговых сужениях пищевода. Ключевыми преимуществами метода являются: техническая простота, одноэтапность выполнения, возможность применения при сочетанном поражении глотки. Риск развития послеоперационных осложнений, по данным РНЦХ, при шунтирующей пластике достигает 34 %, 22 % из них составляют патологические послеоперационные синдромы, такие, как регургитация, эзофагит собственного пищевода, пептическая язва анастомоза. По данным Ю. В. Чикинева и соавт., несостоятельность швов, купируемая консервативными мероприятиями, возникала в 25 %, а некроз трансплантата в 3 % случаев [148]. Также важно отметить, что выполнение шунтирующих оперативных пособий, предполагающих сохранение подвергшейся химическому ожогу и длительно текущему рефлюкс-эзофагиту ткани пищевода, не исключает прогрессирующей трансформации эпителия и последующего развития эзофагеального рака, достигающего 2,7 % [36; 84; 86; 102]. Принципиально важный критерий адекватности оперативного лечения декомпенсированных пищеводных стенозов с запустившимся каскадом тяжелых воспалительных изменений в слизистой – частичное и полное удаление поврежденного органа. В связи с этим, наиболее оптимальным вариантом хирургического лечения является резекция или экстирпация пищевода с последующей пластикой желудочной или кишечной трубкой [43; 148].

Нередко определяющим фактором в выборе трансплантата является локализация сужения и наличие сочетанных поражений [18; 138; 198; 217]. По опыту Hung-Chi Chen и Yueh-Bih Tang, при поражении шейного отдела пищевода с вовлечением глотки лучшим выбором в качестве трансплантата является тощая кишка, при локализации процесса в пределах грудного сегмента целесообразней использовать толстую кишку [175]. Однако, многие авторы заявляют о неоспоримом преимуществе толстокишечного трансплантата перед тонкокишечными в отношении фарингопластики в том числе, выделяя в качестве аргументов большую мобильность кишечного трансплантата за счет

выраженности магистрального кровоснабжения (дуга Реолана) и наличия естественных анастомозов, снижающих риск развития ишемических некрозов, устойчивость к действию желудочного сока и гипоксии, незначительное влияние на процессы пищеварения, а в частности всасывание, при выключении больших по длине участков толстой кишки и возможность выкройки трансплантата разной величины [102; 145; 262; 269]. Перечисленные выше факты имеют принципиально важное значение при выполнении оперативных пособий по поводу сужений пищевода у детей [24]. Опыт применения эзофагопластики с использованием поперечно-ободочной кишки у детей был представлен He Z. F., Zhang F., Wang Z. P., Li X. H., Ding K., Wei H. T., Shi G. N. Проведенный ретроспективный анализ 46 пациентов, получавших хирургическое лечение за период 36 лет, продемонстрировал хорошие результаты лечения в 39 (84,5 %) случаях. Послеоперационные осложнения, купированные консервативными мероприятиями, были обнаружены у 7 детей (15,2 %), у 4 (8,7 %) из них – несостоятельность анастомоза в шейном отделе, у 2 (4,3 %) – стеноз анастомоза, у 1 (2,1 %) – одышка. Оценка отдаленных результатов показала отсутствие анатомо-физиологической и психологической отсталости у пациентов, подвергшихся оперативному лечению по сравнению со здоровыми ровесниками [262]. Кроме того, использование толстокишечного трансплантата у больных с сочетанным протяженным постожоговым рубцовым поражением нередко является единственно возможным вариантом по причине непригодности желудка [8; 106; 113; 116]. Тем не менее, сравнительная характеристика техники выполнения и результатов эзофагоколопластики и эзофагогастропластики, проводимая большинством специалистов, продемонстрировала ряд преимуществ использования желудочной трубки в качестве трансплантата. Основными причинами выбора являются: хорошее устойчивое кровоснабжение желудка, возможность мобилизации до уровня шеи (достаточные размеры), необходимость наложения одного анастомоза и возможность проведения видеолапароскопической ассистенции с целью уменьшения степени травматизации и улучшения условий для реабилитации пациентов в

послеоперационном периоде, особенно детей и лиц пожилого возраста [42; 43; 71; 102; 220]. Наиболее наглядным аргументом в пользу гастропластики выступают результаты клинических исследований, освещающих вопросы ближайших и отдаленных исходов оперативного лечения пациентов с рубцовыми сужениями пищевода.

По данным Новосибирского государственного медицинского университета, сравнительная клиническая оценка результатов лечения, а в частности послеоперационных осложнений, после эзофагогастропластики и эзофагоколопластики продемонстрировала предпочтительность применения желудочной трубки в качестве трансплантата [112; 137]. Результаты послеоперационных осложнений показали более низкий их уровень при гастропластике в сравнении с колопластикой – 15 % против 22 %. Анализ качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде в случаях с желудочным трансплантатом оказался значительно выше. Данный факт, по мнению авторов, отражает возникновение при использовании желудочной трубки оптимальных анатомо-функциональных взаимоотношений между внутренними органами, в меньшей мере, чем при колопластике, способствующих развитию болезней искусственного пищевода, ведущими из которых при толстокишечном трансплантате являются: астенический синдром, дискинезия и гипотония искусственного пищевода и демпинг синдром в случае анастомозирования толстой кишки с отводящей петлей тонкой кишки [27; 98; 148]. Применение внутриплевральной эзофагогастропластики при сочетанных поражениях пищевода и желудка, по данным Аллахвердяна А. С. и соавторов, сопровождалось развитием послеоперационных осложнений в 41,2 %, летальность достигла 5,8 %, в 53 % случаев результаты хирургического лечения были оценены как положительные. Применение колопластики при аналогичном патологическом состоянии, по сообщениям Бакирова А. А., отличалось более высоким уровнем послеоперационных осложнений, достигающим 58,7 %, 47,7 % из которых – несостоятельность шейного пищеводно-желудочного анастомоза, а 11 % – некроз трансплантата. Уровень летальности достигал 6,25 %, а положительные

результаты были отмечены в 42 % случаев [8; 9]. Согласно исследованиям Ч. М. Джафарова и Э. Ч. Джафарова, посвященным анализу клинических результатов эзофагоколопластики и эзофагогастропластики, пластика пищевода желудочной трубкой является более совершенной. Хорошие результаты в отдаленном периоде при гастропластике были достигнуты в 63 % случаев, при колопластике – в 55 %. Показатели летальности при желудочной пластике оказались несколько выше – 17,1 % по сравнению с 10 % при пособиях с использованием толстокишечного лоскута, однако среди причин смерти после колопластики помимо несостоятельности швов и медиастинита, свойственных обеим группам больных, были обнаружены некроз трансплантата и перитонит [43].

Важно отметить, что немаловажную долю причин развития гнойно-септических осложнений составляют инфекционные факторы [18]. Сохранение повышенного риска инфицирования нередко обусловлено применением внутриплевральных доступов, средний уровень осложнений при использовании которых составляет 50 % [132]. Совершенствование оперативной техники и попытки минимализации риска сопутствующих, а в частности, инфекционно-воспалительных, осложнений привели к широкому внедрению в клиническую практику внеплевральных доступов, позволивших снизить процент послеоперационных осложнений до 30 % [102; 142]. Как правило, использование внеплевральной пластики в случаях развития несостоятельности шва анастомоза обеспечивает изолированность патологического процесса и исключает распространение гнойно-септического воспаления в средостение и плевральную полость, значительно улучшая ближайшие послеоперационные результаты. Однако, важно отметить, что целесообразность использования внеплеврального доступа при наличии выраженного рубцового процесса в средостении является весьма дискуссионной [8; 234].

Существенным прорывом оперативной техники конца 20 века стало появление сообщений о применении методики видеолaparоскопической экстирпации пищевода с последующей гастропластикой [148]. Оскретов В. И. и соавторы при клиническом анализе результатов оригинальной

видеолапароскопической методики экстирпации пищевода с последующим выполнением эзофагогастропластики помимо снижения риска послеоперационных осложнений в качестве существенных преимуществ по сравнению с традиционной колопластикой выделяли сокращение сроков госпитализации на 6,8 койко-дней [133]. Лапароскопическая трансдиафрагмальная экстирпация пищевода с одномоментной гастропластикой у детей с постожоговыми сужениями пищевода является достойной альтернативой открытым радикальным вмешательствам [150]. Ключевые преимущества, такие как безопасность и хороший косметический эффект, играют неоспоримую роль в адаптации ребенка к новым анатомо-физиологическим условиям [113; 132; 220; 262]. По данным Shalaby R. и соавторов, отличные результаты хирургического лечения достигаются в 93,5 % случаев, уровень несостоятельности швов не превышает 11 %, а стриктур анастомоза в отдаленном периоде – 14,8 % [220]. Однако, несмотря на высокую результативность пособия, важно отметить, что основные технические сложности применения лапароскопической техники появляются на этапе выделения органа из рубцово-измененной периезофагеальной клетчатки, поскольку сохраняется высокий риск повреждения непарной вены, вовлеченной в рубцово-воспалительный процесс. Ведущими осложнениями периоперационного периода являются пневмония и внутриплевральные кровотечения, общая частота встречаемости которых достигает 44 % [228].

Представленные выше методики радикальных хирургических способов лечения рубцовых сужений пищевода в основном ориентированы на постожоговые стенозы. В отношении пептических стриктур оперативная техника ограничивается преимущественно антирефлюксными пособиями, выполняемыми с целью коррекции зоны желудочно-пищеводного перехода. Основная задача, преследуемая при выполнении антирефлюксного вмешательства, сводится к профилактике рестенозирования после применения внутрипросветных дилатирующих методов [2; 155; 207]. По данным Аллахвердяна А. С. и соавторов, применение лапароскопической эзофагофундопликации у пациентов с

пептическими сужениями пищевода после эффективного курса бужирования позволило снизить уровень рестенозов с 19,5 % (при антирефлюксной терапии) до 6,9 %. Процент ближайших послеоперационных осложнений также достигал 6,9 % [10; 67].

Вышеизложенные факты демонстрируют, что, несмотря на совершенствование оперативной техники и подходов, успехи современных реконструктивных вмешательств на пищеводе остаются весьма дискуссионными. Неразрешимой проблемой послеоперационного периода остаются гнойно-септические осложнения, нередко приводящие к усугублению общего соматического состояния больного и обуславливающие летальность больных в послеоперационном периоде. Развивающиеся функциональные послеоперационные синдромы, в частности, оперированного пищевода, в большинстве случаев обуславливают снижение качества жизни и дополнительную психологическую травматизацию больных в отдаленном периоде. Наиболее ожидаемым для хирурга осложнением эзофагопластики, достигающим 9–30 %, у пациентов с рубцовым сужением пищевода является развитие стриктуры анастомоза, возвращающей больного и клинициста на первоначальный этап с еще более ограниченным ресурсом перспективных методов дилатации. Таким образом, техническая сложность, высокий уровень травматичности и риска сопутствующих осложнений и летальности больных правомочно отводят хирургические пособия в категорию резервного завершающего этапа лечения больных с декомпенсированными стенозами пищевода [81; 131; 234].

## **1.2 Внутрисветные дилатирующие методы лечения рубцовых сужений пищевода**

Под консервативным лечением рубцовых стриктур пищевода подразумевается использование внутрисветных методов, основным из которых, на протяжении нескольких десятилетий, остается бужирование [28; 39;

194; 221; 222; 245]. С 1965 года Ванцяном Э. Н. и Тошаковым Р. А. разработан и внедрен в клиническую практику ведущий на сегодняшний день способ дилатирующего лечения – бужирование по металлической струне-направителю или полыми рентгенконтрастными бужами. Эффективность методики наглядно представлена недостижимым ранее уровнем адекватной дилатации стеноза в 60–80 % случаев наряду со снижением риска развития перфорации с 10 % до 1,3–4 % [212; 228]. Выполнение процедуры технически возможно в двух направлениях: антеградном и ретроградном при наличии гастростомы. До 2009 года возможность использования ретроградного метода была особенно значимой при субкомпенсированных и декомпенсированных стенозах с выраженным супрастенотическим расширением. С 2009 года необходимость в ретроградном бужировании исчезла по причине создания гидрофильных рентгеноангиографических проводников с различными изгибами на концах, позволяющих осуществлять дилатацию стриктуры антеградным способом даже при полной облитерации пищевода и непроходимости слюны [91].

В 1996 году под руководством Королева М. П. была апробирована, а впоследствии внедрена, методика бужирования ожоговых стриктур пищевода с применением гибкого атравматичного проводника. К использованию последнего прибегали в сложных клинических случаях, сопровождающихся высоким риском травматизации по причине наличия препятствия и выраженными болевыми ощущениями у пациентов при проведении струны-направителя. Установку атравматичных проводников типа Seldinger – «Zebra» («Microvazive», США), «Metro» («WilsonCOOK», США) и «Naviguide» («Olympus», Япония) длиной 2,6–4,5 м осуществляли под эндоскопическим контролем со стороны проксимального края сужения через инструментальный канал аппарата. Неотъемлемым достоинством проводника является гидрофильное покрытие, обеспечивающее свободное скольжение и возможность катетеризации практически полностью окклюзированных участков диаметром до 1 мм. Вторым этапом проводили установку струны-направителя с последующим антеградным или ретроградным при наличии гастростомы бужированием. При достижении

дилатации стеноза до 6–8 мм приступали к использованию гастроскопов увеличивающегося диаметра. При эндоскопической визуализации осуществляли оценку протяженности стриктуры, динамику воспалительных изменений слизистой и взятие материала на гистологическое исследование при подозрении на наличие малигнизированного участка [64].

Жураев Ш. Ш., Скворцов М. Б. и Ануфриев А. В. в разные годы широко применяли метод форсированного бужирования по струне-направителю. Осуществление процедуры заключалось в проведении большого количества бужей за один сеанс, в связи с чем, механизм дилатации чаще достигался за счет разрыва рубца, а не постепенного его растяжения, как при традиционных вариантах реканализации. Основным преимуществом разработанной тактики является быстрое достижение дилатирующего и клинического эффектов за минимальное количество сеансов (пять сеансов на два курса бужирования). Однако частота перфорации в случаях глубокого разрыва стриктуры пищевода нередко доходила до предельно высоких цифр, находясь в диапазоне от 2,2 % до 17,6 %. Кроме того, при высоких стриктурах в месте перехода глотки в пищевод, на уровне аортального и бифуркационного сегментов, при четкообразных и тотальных стриктурах выполнение антеградного форсированного бужирования нередко становилось технически невозможным. Анализ полученных данных позволил определить основное целесообразное показание к проведению форсированного бужирования – необходимость быстрого восстановления проходимости пищевода для диагностики предполагаемой патологии желудка и восстановления естественного питания больного в предоперационной подготовке [1; 12; 35; 125; 154].

В 1996 году Сотников А. В. и соавторы пришли к идее создания вибрирующих бужей, использующихся при рубцовых стриктурах средней жесткости, и металлических цилиндров, показанных к применению при плотных рубцовых сужениях. Принцип вибрационного бужирования основан на механических свойствах вибрации, а именно на способности снижать явления адгезии и усиливать скольжение бужа при введении в узкий канал, а дилатация

цилиндром – на эффекте вращения металлического эксцентрика. Дополнительными этапами комбинированного лечения в ряде случаев становилась эндоскопическая медикаментозная блокада блуждающих нервов, электрокоагуляция, электроэксцизия и электрорассечение рубцовой ткани. Проводимое комплексное лечение позволило получить хорошие и удовлетворительные результаты в 87 % случаев. Среди принципиально важных условий проведения лечения авторы выделяют наличие специализированного многопрофильного стационара и опытного специалиста, владеющего оригинальной техникой [55; 130].

Отсутствие уверенной тенденции к решению существующих медицинских и социальных проблем рубцовых стриктур пищевода путем лечения бужирующими методами подталкивает исследователей и изобретателей к созданию альтернативных методик, выполняющих либо самостоятельную функцию, либо выступающих в качестве одного из компонентов комплексного лечения [126; 128; 134]. Практически одновременно с бужированием по струне-проводнику под рентгенологическим контролем начал разрабатываться метод баллонной дилатации рубцовых стриктур пищевода [22; 90; 201]. Главным недостатком и причиной снижения интереса клиницистов к методике был метод проведения конструкции – вслепую. Техническое упущение было скорректировано в 80-е годы – появились первые случаи применения метода баллонной дилатации под рентгенологическим и эндоскопическим контролем. Возможность осуществления контроля за безопасностью манипуляции и использование высокопрочных материалов позволили подвергать дилатации узкие, ригидные, стойкие к бужированию стриктуры пищевода [86]. За девятое десятилетие 20 века было предложено 3 способа проведения баллонной дилатации: по струне через инструментальный канал эндоскопа, по струне параллельно с эндоскопом и по струне-проводнику, установленной через канал эндоскопа. Последний метод получил наибольшее распространение в клинической практике, поскольку, в отличие от первых двух, давал возможность использовать зонды с баллоном любого диаметра и расширять стриктуры достаточно протяженные, в том числе с

эксцентрично расположенным входом в зону сужения [39; 90; 107].

Механизм дилатации, осуществляемый радиально направленными силами, обеспечивает в сравнении с бужированием менее травматичное воздействие, поскольку значительно сокращается время экспозиции конструкции, наблюдается минимальное повреждение слизистой вне зоны стриктуры и исключается растяжение пищевода в длину [22; 90; 201]. Кроме того, осуществление рентгенологического контроля и использование проводника позволяют проникать через сложные по конфигурации сужения, расширяя тем самым показания к применению. Однако следует отметить, что метод баллонной дилатации трудно выполним при протяженных и множественных поражениях пищевода и в случаях локализации устья в пределах верхнего пищеводного сфинктера (недостаточно рабочего пространства), целесообразно его использование при коротких стенозах с диаметром устья не менее 4–5 мм [35; 38; 39; 101; 270]. Существует мнение, что наиболее благоприятное действие баллонная эзофагопластика способна оказать при раннем бужировании формирующихся постожоговых стриктур. Достижимый эффект объясняется раздражением стенки пищевода баллоном и увеличением притока крови, способствующих размягчению, рассасыванию и перестройке рубцовой ткани. Наилучшим сроком проведения дилатации, а в то же время и наиболее опасным по рискам возникновения осложнений, считается 3–4-я неделя с момента получения химической травмы. А одним из немаловажных недостатков баллонной дилатации остается высокая стоимость расходных материалов, ограничивающая сферу применения метода среди малоимущего населения [21; 22; 78].

Сотрудники Миннесотского университета поделились накопленным опытом общей и торакальной хирургии в лечении ГЭРБ-обусловленных стенозов пищевода. Среди анализируемых методов коррекции пептических стриктур были представлены: баллонная дилатация, бужирование Savary бужами, оперативное лечение (антирефлюксные пособия и резекция пищевода) и терапия ингибиторами протонной помпы в сочетании с бужированием. Купирование дисфагии было достигнуто в 80 % случаев, причем отмечено равномерное

распределение хороших результатов при использовании бужирования и баллонной эзофагопластики. Однако, сопутствующие осложнения, такие, как рецидив стеноза (12–65 %), перфорация (0,1–0,4 %), кровотечение (0,4 %) и инфицирование (40 %), как правило, встречались при использовании дилатации баллоном, что определило бужирование в качестве более предпочтительного метода [121; 202]. Медикаментозная терапия ингибиторами протонной помпы в сочетании с бужированием была эффективна у 75 % больных. Но, несмотря на результативность, консервативное лечение давало рецидивирование стеноза и необходимость повторных дилатаций в 30 % случаев. Недолговременность бужирующих процедур в комплексе с медикаментозной поддержкой расценивалось как показание к оперативной коррекции, купирование дисфагии при которой отмечено в 77–88 % наблюдений. Аналогичный подход к рефрактерным и тотальным сужениям рекомендован отечественными исследователями. Осуществление бужирующих процедур в таких случаях рекомендовано в качестве предоперационной подготовки [10; 42; 237].

Альтернативой бужирования и баллонной дилатации под рентгенологическим контролем является эндоскопическое выполнение аналогичных процедур [12; 35; 125; 136]. На первый план выходят снижение риска перфорации, возможность осуществления визуализации слизистой пищевода выше, на уровне и ниже сужения, что позволяет оценить выраженность проявлений эзофагита и степень травматизации тканей после осуществления манипуляции [151; 162]. Немаловажным фактором является исключение лучевой нагрузки на пациента и медицинский персонал [34; 39; 152; 267].

В научных публикациях Ю. И. Галлингера и Е. А. Годжелло обобщены данные двадцатипятилетнего клинического опыта по применению методик внутрипросветной оперативной эндоскопии у 526 больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода в период с 1986 года по 2012 год. В основу работ положена сравнительная характеристика непосредственных и отдаленных результатов бужирования и баллонной дилатации, выполняемых эндоскопически, с последующим определением показаний к каждому из пособий и освещение

современной концепции коррекции рубцовых стриктур, отвечающей всем требованиям эффективности и безопасности. В качестве абсолютных показаний к использованию эндоскопического пособия определены сужения пищевода III и IV степеней, высокое расположение устья сужения, извитой ход стриктуры в сочетании с большой протяженностью, двойные и множественные стриктуры и деформация супрастенотического отдела. Ключевыми принципами безопасного проведения манипуляций является предварительное рентгенологическое исследование с контрастом, использование эндоскопов малого диаметра, проведение процедур в сроки не ранее 2 недель с момента получения химической травмы в случаях посттравматических стриктур, четкое соблюдение техники выполнения вмешательств и осуществление пособий под местной анестезией. Разработанный подход позволил добиться отличных результатов лечения у 203 пациентов (39,5 %), хороших – 108 (21,0 %), удовлетворительных – у 65 (12,6 %) больных. Неэффективность дилатации сужений получена в 53 (10,4 %) клинических случаях. Оперативное пособие было применено в отношении 108 (21,2 %) больных. Из возможных осложнений лечения в 0,1–2,5 % случаев встречалась перфорация пищевода после эндоскопического бужирования по струне, в 0–1,1 % – после баллонной эзофагопластики [34; 35; 38; 39; 125].

Основной проблемой отдаленного периода бужирования и баллонной дилатации является рестенозирование стриктур пищевода, затрагивающей до 25–40 % [105; 127; 162; 237]. В патогенезе рецидива стеноза ключевую роль выполняют два фактора: возникновение разрывов в области рубца, чаще после применения форсированных методик, заживающих через фиброзирование, и поддержание хронического воспаления в стенке пищевода [249]. Одним из вариантов профилактики прогрессирования сужения является проведение поддерживающего бужирования с возрастающими интервалами между процедурами [122; 125; 159]. К принципиально важным условиям результативности относится обеспечение достаточного перерыва в бужировании, способствующего купированию обостряющегося при осуществлении травматического вмешательства эзофагита [21; 26; 39; 65; 107]. Альтернативными

методами, в редких случаях обладающими самостоятельным значением, являются эндопротезирование и электрорассечение стриктур, выигрышное преимущество которых – однократность воздействия [158; 170; 185; 190; 213]. Возможность использования комбинации бужирования или баллонной дилатации с последующим стентированием или электрорассечением участка стеноза нередко позволяла достигнуть хороших результатов у 80 и более процентов больных [163; 193; 248; 250]. Однако применение электроинцизии в 1,3 % случаев сопровождалось кровотечением, а в отдаленном периоде – прогрессированием рубцевания в зоне вмешательства [55; 166]. Основными осложнениями эндопротезирования являлись разрывы слизистой, перфорация стенки, миграция и пролежни в месте установки стента, рестеноз и рефлюкс-эзофагит [62; 63; 93; 94; 111; 260]. Кроме того, длительный период экспозиции металлоконструкции неизбежно приводил к увеличению плотности и протяженности стриктуры, существенно затрудняя последующее дилатирующее лечение [20; 37; 94; 242]. Впоследствии, в качестве основных показаний к эндопротезированию, препятствующих естественному пероральному питанию, определили наличие пищеводно-респираторного свища, перфорацию и онкопатологию пищевода [32; 37; 70; 152; 199; 200; 242; 263; 264]. Аналогичные подходы к стентированию пищевода у данной группы больных были представлены европейскими исследователями. Опубликованные работы посвящены лечению 168 пациентов с доброкачественными рубцовыми стриктурами различной этиологии. В 14 % (26) случаев наблюдалась миграция стента; в 17 % (28) – рецидивирование дисфагии за счет гиперпластического роста травмированного эпителия пищевода. У 52 пациентов стентирование прошло благоприятно, стент был удален через 3,5 месяцев. Долгосрочные результаты были достигнуты только у 30 пациентов и без клинических признаков рецидивирования стриктуры только в 14 случаях [252; 253]. Использование методики зарекомендовало себя при рефрактерных к традиционным дилатационным процедурам стриктурах и является методом резерва [187; 230; 247]. А основными условиями достижения высокой клинической эффективности эндопротезирования у больных с непрерывно

рецидивирующими постожоговыми сужениями, по данным Климашевича А. В. и соавторов, являются: использование полностью покрытых нитиноловых саморасширяющихся стентов с целью предотвращения врастания металлоконструкции в окружающие ткани, внешняя фиксация эндопротеза к ушной раковине за нить, выведенную через носовую хоану, для предотвращения дислокации и экспозиция не более 2 месяцев с целью профилактики развития грануляционного стеноза [56; 83; 89].

Таким образом, становится очевидным, что, несмотря на коллективные труды, разработку современных и малоинвазивных способов коррекции и сочетание методов для закрепления дилатирующего эффекта, проблема рецидива стриктуры и необходимости проведения поддерживающих дилатаций на протяжении всей жизни пациента сохраняет свою актуальность. Ключевые недостатки существующих способов заключаются в отсутствии универсальности применения и неоднородности клинических результатов, что демонстрирует необходимость дальнейшего поиска эффективного метода дилатации просвета пищевода при рубцовых сужениях. Высокоэффективной методикой восстановления проходимости пищевода выступает эндоскопическая аргоноплазменная реканализация. Выраженный клинический эффект был достигнут при паллиативной деструкции злокачественных экзофитных образований и контактной девитализации зоны рубца при доброкачественных сужениях желудочно-кишечных анастомозов [80; 195]. При доброкачественных стенозирующих процессах пищевода с дилатирующей целью методика ранее не применялась.

### **1.3 Применение аргоновой плазмы в медицине**

Плазма представляет собой ионизированное «квазинейтральное» четвертое агрегатное состояние вещества или газ, состоящий из нейтральных атомов, ионов и электронов, с суммарным электрическим зарядом близким к нулю. Очень высокая электрическая проводимость и наличие электромагнитных свойств

делают плазму очень похожей на металлы. В большинстве случаев плазму получают из инертных газов, наиболее подходящим для медицинских целей из которых считается аргон, инертные свойства которого практически исключают возможность неконтролируемых химических реакций. Основным источником получения и поддержания ионизированного газа в стабильном состоянии является энергия внешнего электрического поля. В зависимости от типа электрического поля различают 3 вида плазмы: плазма постоянного тока, индуктивно-связанная плазма (ИСП) и микроволновая плазма. Наиболее широкое распространение в медицине получила ИСП. Основное ее преимущество заключается в образовании и поддержании высокочастотного индукционного разряда в аргоне при атмосферном давлении с очень устойчивыми параметрами. Первые упоминания о применении плазменных технологий в открытой хирургической практике датируются 1969 годом и связаны с появлением технической возможности подведения плазменной струи к биологическим структурам, подвергающимся коагулирующему действию аргоновой плазмы [3; 53; 88]. На сегодняшний день аргоноплазменная коагуляция (АПК) получила широкое распространение в открытой, лапароскопической и гнойной хирургии, комбустиологии, гинекологии, оториноларингологии, косметологии и эндоскопии [13; 30; 80; 157; 171; 226].

Ведущими преимуществами аргоноплазменной технологии перед другими видами высоких энергий, явившимися причиной широкого внедрения метода в клиническую практику, выступают бесконтактность воздействия, объективно контролируемая глубина коагуляции тканей, аппликация в трехмерном пространстве, возможность использования на паренхиматозных органах, высокая эффективность гемостаза, активация неоангиогенеза и репарации, снижение рецидива спаечного процесса, независимость от цвета ткани, отсутствие карбонизации, вапоризации, задымленности и запахов [85; 95; 104; 157].

Перечень показаний к применению метода в эндоскопии на начальных этапах внедрения ограничивался язвенными и неязвенными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [14; 68; 189; 265]. Важно отметить, что существенным преимуществом аргоноплазменной коагуляции при

кровотечениях язвенной этиологии является возможность применения методики и с целью первичного гемостаза, и с целью профилактики рецидива при наличии стигм [167]. Принципиально важную роль применение метода аргоноплазменной коагуляции играет в лечении желудочных антральных сосудистых эктазий (GAVE) или так называемого арбузного желудка, нередко являющегося проявлением хронической ишемической болезни органов пищеварения [191]. Основным клиническим проявлением заболевания являются массивные и рецидивирующие желудочные кровотечения, как правило, сопровождающиеся выраженной анемией и представляющие угрозу жизни больного. Цель применения аргоноплазменной коагуляции заключается в бесконтактной деструкции сосудистой эктазии, а уровень эффективности в отдаленном периоде достигает до 60 % [181; 225]. Аналогичная тактика применяется при ангиодисплазиях кишечника, уровень эффективности достигает 75,5 % [240]. Особую ценность методика аргоноплазменной коагуляции имеет в оказании гемостатического пособия при постлучевых проктитах с кровотечением, рефрактерным к консервативным кровоостанавливающим манипуляциям, а в частности, интравектальному введению 4 % раствора формалина. Ключевыми достоинствами в отношении данной патологии являются стойкий гемостатический эффект и безопасность применения [209; 258; 261].

Существенным поводом для расширения показаний к применению метода АПК явилась техническая возможность использования режима аргонусиленной коагуляции. Изменение параметров воздействия позволяет осуществлять девитализацию и деструкцию патологической ткани новообразований в просвете полого органа. Механизм подразумевает прямое термическое воздействие на целевую зону под визуальным эндоскопическим контролем. В оториноларингологии методика достойна себя зарекомендовала как эффективная и безопасная при удалении папилломатозных образований, тонзилэктомии [171]. К числу патологических образований желудочно-кишечного тракта, являющихся показанием для аргонусиленной коагуляции на сегодняшний день являются плоские полипы размером до 5 мм, стелющиеся аденомы (возможно применение

комбинированного метода с петлевой электроэксцизией) и очаги метаплазированной слизистой нижней трети пищевода [80; 153]. Важно отметить, что одним из наиболее результативных пособий является аргоноплазменная абляция пищевода Барретта [92; 144]. Основная цель методики заключается в профилактике развития аденокарциномы, частота встречаемости которой в последние десятилетия возросла на 300–500 %, а принципиально важное условие для назначения абляции – наличие участков дисплазии в пределах метаплазированной слизистой [80].

Особое место аргоноплазменная коагуляция занимает среди пособий по восстановлению проходимости полого органа. В качестве основных показаний для реканализации выступают экзофитные опухоли трахеи, бронхов и органов ЖКТ. Нередко АПК применяется как вторичное пособие для деструкции опухолевой или рубцовой ткани, обтурировавшей просвет установленного стента [152]. Высокую результативность, достигающую 80–83,2 %, методика продемонстрировала при деструкции злокачественных экзофитных образований пищевода. Восстановление просвета, ранее перекрытого опухолевой тканью, обеспечивает полное или частичное купирование дисфагии с полным восстановлением естественного перорального питания [3; 77; 152]. Важно отметить, что ключевой целью лечения рубцовых эзофагеальных сужений также является возобновление физиологии органа и купирование клиники поперхивания, однако, сведений о применении аргоноплазменной реканализации при доброкачественных рубцовых стенозах пищевода на сегодняшний день нет.

Таким образом, несмотря на то, что литературные данные демонстрируют ряд клинических успехов в лечении пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, проблема их прогрессирования и рецидива по-прежнему далека от разрешения. Существующие хирургические методы коррекции данного патологического состояния отличаются трудоемкостью, высоким уровнем осложнений и узким, в связи с этим, спектром показаний к применению. Основные внутрипросветные способы дилатации эзофагеальных сужений, предполагающие механическое восстановление просвета, нередко осложняются

разрывом слизистой, уже вовлеченной в хронический вялотекущий, но стремительно прогрессирующий, воспалительный процесс. Факт инициации тяжелого патофизиологического каскада без сомнений говорит о необходимости разработки нового универсального метода, основанного на соблюдении не только симптоматического подхода, но и патогенетического, предполагающего воздействие на ключевые звенья патогенеза. Известно, что применение энергии аргоновой плазмы при экзофитных внутрипросветных опухолях демонстрирует успешный реканализирующий эффект за короткий срок, кроме того, существуют данные о перспективности применения физических свойств аргоновой плазмы в гинекологической практике с целью достижения репаративного действия на слизистую эрозированной шейки. Между тем, сведений о применении метода при патологических состояниях, характеризующихся и нарушением проходимости просвета, и выраженным воспалительным процессом, на сегодняшний день нет. Таким образом, все вышеизложенное и определило актуальность данной работы.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 57 от 13.11.2013).

Дизайн исследования заключался в следующем:

- ретроспективный анализ историй болезни и проспективный анализ результатов лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода методом традиционного бужирования по струне-направителю в ГУЗ ККБ г. Читы;
- разработка методологии эндоскопического лечения с применением аргоновой плазмы у больных с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода постожоговой и пептической этиологии;
- проспективный анализ результатов лечения пациентов с рубцовыми сужениями пищевода постожоговой и пептической этиологии эндоскопическим методом с применением аргоновой плазмы в период с 2009 по 2014 гг.;
- разработка показаний к применению эндоскопического метода с применением аргоновой плазмы.

Критериями исключения пациентов в рамках исследования явились все случаи малигнизации.

### 2.2 Клиническая характеристика больных с рубцовым стенозом пищевода

Клинический раздел исследования посвящен анализу результатов лечения 113 пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии Краевой клинической больницы г. Читы в период с 2008 по 2014 гг. Основную группу составили 52 пациента, получавшие

лечение методом воздействия аргоновой плазмой, в отношении 14 из них ранее применялось традиционное бужирование. У 35 пролеченных пациентов (67,3 %) стеноз пищевода сформировался после химической травмы, у 17 (32,7 %) – на фоне длительно текущего пептического рефлюкс-эзофагита. Из общего числа пациентов с химической травмой пищевода количество мужчин явилось преобладающим и составило 26 человек (74,3 %), женщин – 9 (26,7 %), соотношение 2,8 : 1. Аналогичные показатели выявлены у пациентов с пептическими стриктурами: на долю мужчин пришлось 13 человек (76,5 %), на долю женщин – 4 (23,5 %), соотношение 3,25 : 1 (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов основной группы по полу и этиологии сужения

Группы	Постожеговые стриктуры			Пептические стриктуры		
	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	итого абс./ %	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	итого абс./ %
Основная группа	26 74,3 % (50 %)*	9 26,7 % (17,3 %)*	35 67,3 %	13 76,5 % (25 %)*	4 23,5 % (7,7 %)*	17 32,7 %
Группа клинического сравнения	33 61,1 % (54,1 %)*	21 38,9 % (34,4 %)*	54 88,5 %	5 71,4 % (8,2 %)*	2 28,6 % (3,3 %)*	7 11,5 %
Приложение: * – относительный показатель общей доли выборки по всей совокупности.						

Группу клинического сравнения составили пациенты с рубцовыми сужениями пищевода, получавшие в качестве дилатирующего лечения традиционное бужирование – 61 пациент. Среди пациентов с постожоговыми стенозами количество мужчин достигло 33 (61,1 %), количество женщин – 21 (38,9 %). Среди 7 пациентов с пептическими сужениями мужчин было 5 (71,4 %), женщин – 2 (28,6 %). Во всей совокупности выборки основной группы процент мужчин с химической травмой достиг 50 %, женщин – 17,3 %. Пациенты с

пептическими стриктурами составили 32,7 %, из них на долю мужчин пришлось преобладающие 25 %, на долю женщин – 7,7 %. В группе клинического сравнения соотношение этиологии и пола оказалось аналогичным: 54,1 % – мужчины с постожоговыми стриктурами, 34,4 % – женщины с постожоговыми стриктурами; 8,2 % и 3,3 % – мужчины и женщины со сформировавшимся пептическим стенозом (см. таблицу 1). Подавляющее большинство пациентов в основной группе составили лица трудоспособного среднего и пожилого возрастов от 46 до 74 лет – 65,3 % (34 пациента). Аналогичная статистика выявлена в группе клинического сравнения: равномерное распределение пациентов в молодой и пожилой группах (29,5 % и 27,9 %) и преобладающее (36,2 %) – в категории среднего возраста (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастная группа	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	мужчины абс./ %	женщины абс./ %
16–21 год юношеская	4 7,7 %	0	1 1,6 %	1 1,6 %
22–45 лет молодая	8 15,4 %	1 2 %	11 18 %	7 11,5 %
46–59 лет средняя	11 21,1 %	7 13,5 %	12 19,8 %	10 16,4 %
60–74 года пожилая	13 25 %	3 5,7 %	13 21,3 %	4 6,6 %
75–90 лет старческая	2 3,8 %	2 3,8 %	1 1,6 %	1 1,6 %
Старше 90 лет долгожители	1 2 %	0	0	0
Итого	39 75 %	13 25 %	38 62,3 %	23 37,7 %

Длительность заболевания у пациентов основной группы с

посттравматическими сужениями колебалась в пределах от 1 месяца до 25 лет. Анализ больных по срокам с момента получения ожога выявил равномерное распределение по группам от 1 месяца до 20 лет, причем в категории протяженных стриктур в преобладающем большинстве разброс сроков был сокращен от 1 месяца до 10 лет. В группе клинического сравнения основная часть больных находилась в промежутке от 1 года до 20 лет и более (таблица 3).

У пациентов основной группы с пептическими стриктурами формирование стеноза отмечено на протяжении многих лет. Выделено 2 основных временных интервала: 5–10 лет – 5 пациентов (29,4 %); более 10 лет – 12 человек (70,6 %). У всех пациентов группы клинического сравнения прогрессирование изжоги с последующим развитием дисфагии наблюдалось на протяжении 10 лет и более.

Таблица 3 – Распределение пациентов по срокам с момента получения ожога

Сроки	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	мужчины абс./ %	женщины абс./ %
До 1 мес.	2 5,7 %	2 5,7 %	0	1 1,9 %
1 мес. – 3 мес.	5 14,3 %	0	3 5,5 %	0
3 мес. – 1 год	5 14,3 %	1 2,8 %	11 20,5 %	3 5,5 %
1 год – 3 года	3 8,7 %	1 2,8 %	7 13 %	3 5,5 %
4 года – 10 лет	4 11,5 %	2 5,7 %	8 14,8 %	5 9,3 %
11 лет – 20 лет	5 14,3 %	1 2,8 %	3 5,5 %	3 5,5 %
более 20 лет	2 5,7 %	2 5,7 %	1 1,9 %	6 11,1 %
Итого	26	9	33	21

Большинство пациентов основной группы с постожоговыми стенозами принимали коррозионную жидкость случайно – 32 пациента (91,4 %), у 17 мужчин (48,6 %) обстоятельства получения химического ожога были связаны с предварительным приемом алкоголя, в 2 случаях (5,7 %) пациентки скрывают обстоятельства травмы, в 1 случае (2,9 %) уксусная эссенция была принята с целью суицида. В преобладающем большинстве в качестве травмирующего химического агента выступала щелочь – 10 случаев (28,6 %), равное количество пациентов принимали уксусную эссенцию и неутонченную прижигающую жидкость (по 7 пациентов – по 20 %), 8 (23 %) больных указывают на прием электролита, по 2,8 % пришлось на единичные случаи употребления эфира, мочущего и спиртосодержащего средств (таблица 4).

В группе клинического сравнения 53 (98,1 %) эпизода случайного употребления химического вещества, 3 (5,5 %) из которых произошли на фоне употребления алкоголя. Указание на суицид обнаружено в 1 случае (1,9 %). Щелочь употреблялась 23 (42,6 %) больными, электролит – 8 (14,8 %), уксусная кислота – 11 (20,4 %), спиртосодержащая жидкость – 2 (3,8 %), неизвестная жидкость – 7 (13 %), в единичных случаях (по 1,8 %) травма получена нашатырным спиртом, эфиром и азотной кислотой (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по разновидности травмирующего вещества

Травмирующий фактор	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	мужчины абс./ %	женщины абс./ %
Щелочь	9 25,8 %	1 2,8 %	17 31,5 %	6 11,1 %
Электролит	7 20,2 %	1 2,8 %	6 11,1 %	2 3,7 %
Уксусная эссенция	4 11,4 %	3 8,6 %	4 7,4 %	7 13 %
Неизвестная жидкость	4 11,4 %	3 8,6 %	3 5,6 %	4 7,4 %
Спиртосодержащая жидкость	1 2,8 %	0	2 3,8 %	0

## Продолжение таблицы 4

Травмирующий фактор	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	мужчины абс./ %	женщины абс./ %	мужчины абс./ %	женщины абс./ %
Моющее средство	1 2,8 %	0	0	0
Эфир	0	1 2,8 %	0	1 1,9 %
Нашатырный Спирт	0	0	1 1,9 %	0
Азотная Кислота	0	0	0	1 1,9 %
Итого	26 74,4 %	9 25,6 %	33 61 %	21 39 %

У 18 (51,5 %) больных из основной группы с постожоговыми стенозами последние оказались короткими (до 3 см), у 3 (8,6 %) – трубчатыми (3–5 см), у 14 (39,9 %) – протяженными (более 5 см). В группе клинического сравнения у 23 (42,6 %) пациентов диагностирована короткая стриктура пищевода, у 5 (9,3 %) – трубчатая, у 26 (48,1 %) – протяженная. Распределение каждого вида стриктуры по полу выявило равномерное соотношение мужчин и женщин. Преобладающее большинство стриктур среди пептических основной группы пришлось на короткие – 15 (88,2 %) человек. У 2 (11,8 %) мужчин выявлен трубчатый стеноз. У всех пациентов группы клинического сравнения пептическое сужение оказалось коротким.

Распределение пациентов по степени сужения проводили по классификации Ю. А. Галлингера и соавторов [36]. В большинстве случаев посттравматических стенозов основной группы выявлены сужения II (6–8 мм) и III (3–5 мм) степени – 13 (37,3 %) и 14 пациентов (39,9 %) соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с постожоговыми стриктурами по протяженности и степени сужения

Протяженность	Основная группа				Итого	Группа клинического сравнения				Итого
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
Короткие стриктуры абс./%	3 8,5 %	7 20,2 %	6 17,1 %	2 5,7 %	18 51,5 %	4 7,4 %	10 18,5 %	7 13 %	2 3,7 %	23 42,6 %
Трубчатые стриктуры абс./%	1 2,9 %	0	2 5,7 %	0	3 8,6 %	1 1,9 %	0	4 7,4 %	0	5 9,3 %
Протяженные стриктуры абс./%	0	6 17,1 %	6 17,1 %	2 5,7 %	14 39,9 %	2 3,7 %	15 27,8 %	8 14,8 %	1 1,8 %	26 48,1 %

Невыраженное сужение, относящееся к I степени (9–11см), обнаружено у 4 пациентов (11,4 %), IV степень (0–2мм) диагностирована в 4 случаях (11,4 %). В группе клинического сравнения сужения I степени выявляли у 7 больных (13 %), II степени – у 25 (46,3 %), III степени – у 19 пациентов (35,2 %), IV степени – в 3 клинических случаях (5,5 %) (см. таблицу 5).

У пациентов основной группы с пептическими стриктурами в 10 случаях (58,8 %) выявлена II степень сужения, в 7 (41,2 %) – III степень. В группе клинического сравнения пептические сужения I степени обнаружены в 1 случае (14,3 %), на сужения II, III и IV степени пришлось по 2 больных (по 28,6 %) (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с пептическими стриктурами по степени сужения

Степень сужения	Основная группа			Группа клинического сравнения		
	мужчины абс./%	женщины абс./%	итого абс./%	мужчины абс./%	женщины абс./%	итого абс./%
I (9–11 мм)	—	—	—	—	1 14,3 %	1 14,3 %
II (6–8 мм)	8 47 %	2 11,8 %	10 58,8 %	2 28,55 %	—	2 28,6 %
III (3–5 мм)	5 29,4 %	2 11,8 %	7 41,2 %	2 28,6 %	—	2 28,6 %
IV (0–2 мм)	—	—	—	1 14,3 %	1 14,3 %	2 28,6 %

По локализации в основной группе непротяженных посттравматических сужений чаще всего встречались одиночные стриктуры нижней трети пищевода – 8 пациентов (38,3 %) (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов основной группы по локализации постожоговых сужений при непротяженных стриктурах

Степень сужения	Мужчины					Женщины		
	в/3	с/3	н/3	в/3+н/3	с/3+н/3	в/3	с/3	н/3
I	1	2	1	—	—	—	—	—
II	2	—	2	1	—	—	—	2
III	—	2	2	1	1	—	1	1
IV	—	—	—	—	—	2	—	—
Итого	3	4	5	2	1	2	1	3
абс./%	14,3 %	19 %	24 %	9,5 %	4,7 %	9,5 %	4,7 %	14,3 %

Сужения средней и верхней третей фигурировали одинаково часто – по 5 пациентов (по 24 %) – в обеих группах. У 3 (14,3 %) больных обнаружены двойные сужения с локализацией в средней трети и нижней трети, верхней трети и средней трети, верхней трети и нижней трети (см. таблицу 7). В группе клинического сравнения постожоговые стенозы одинаково часто локализовались в средней и нижней третях пищевода – по 9 пациентов (32 %), в 6 случаях (21,4 %) сужение сформировалось на уровне средней трети. Двойные рубцовые кольца с локализацией в средней трети и нижней трети, верхней трети и средней трети, верхней трети и нижней трети пищевода выявлены у 4 больных (14 %). Локализация пептических стриктур у пациентов обеих групп во всех случаях соответствовала нижней трети пищевода (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение пациентов группы клинического сравнения по локализации постожоговых непротяженных сужений

Степень сужения	Мужчины				Женщины				
	в/3	с/3	н/3	с/3+н/3	в/3	с/3	н/3	в/3+с/3	в/3+н/3
I	1	1	—	—	2	—	—	—	1
II	1	4	2	—	—	—	3	—	—
III	1	1	3	2	1	1	1	1	—
IV	—	—	—	—	—	2	—	—	—
Итого	3	6	5	2	3	3	4	1	1
абс./%	10,7 %	21,4 %	18 %	7 %	10,7 %	10,7 %	14,3 %	3,6 %	3,6 %

Эндоскопическая оценка состояния слизистой оболочки пищевода при первичной эзофагоскопии у 40 пациентов (77 %) основной группы позволила выявить явления эрозивного эзофагита, в 29 случаях (55,8 %) воспалительные изменения пищеводной стенки сопровождались кровоточивостью слизистой, возникающей при контакте ее с телом аппарата (таблица 9).

Таблица 9 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения

Степень сужения	Основная группа		Группа клинического сравнения	
	эрозивный эзофагит абс./%	контактная кровоточивость абс./%	эрозивный эзофагит абс./%	контактная кровоточивость абс./%
I	4 7,7 %	2 3,8 %	3 4,9 %	2 3,3 %
II	15 28,8 %	10 19,2 %	18 29,5 %	12 19,7 %
III	19 36,5 %	15 28,8 %	13 21,3 %	9 14,8 %
IV	2 3,8 %	2 3,8 %	2 3,3 %	3 4,9 %

В группе клинического сравнения эрозивный процесс диагностировали у 36 больных (59 %), контактная кровоточивость была отмечена в 26 (42,6 %)

клинических случаях (см. таблицу 9).

У 2 пациентов (3,8 %) основной группы в анамнезе – наложение гастроэнтероанастомоза по поводу рубцового сужения желудка, у 5 (9,6 %) – гастростомы с целью ретроградного бужирования, 5 пациентам (5,9 %) одновременно выполнялись гастростомия и формирование гастроэнтероанастомоза. Необходимо отметить, что все предшествующие эндоскопическому лечению оперативные вмешательства проводились пациентам с постожоговыми стенозами, преобладающее большинство из которых – 9 (75 %) – относилось к III степени, 3 (25 %) – ко II степени сужения. В группе клинического сравнения 12 пациентам (19,7 %) ранее накладывали гастростому с одновременным формированием гастроэнтероанастомоза по поводу стеноза выходного отдела желудка. Восемь пациентов (13,1 %) поступали на лечение методом бужирования с ранее выведенной гастростомой, у 1 больного (1,6 %) имелся гастроэнтероанастомоз. В большинстве случаев степень рубцового сужения у пациентов с реконструктивными пособиями соответствовала II и III – 11 (52 %) и 10 пациентов (47,6 %) соответственно. В двух случаях (9,5 %) сочетанной гастро- и гастроэнтеростомии была выявлена I степень, одной пациентке (4,7 %) с IV степенью пептического стеноза ранее накладывалась гастростома.

### **2.3 Методы лечения больных с рубцовыми сужениями пищевода**

Все пациенты с рубцовыми сужениями пищевода пептической и постожоговой этиологии из основной группы получали эндоскопическое лечение с использованием энергии аргоновой плазмы. Лечение проводили в специализированном кабинете эндоскопического отделения. Больного с рубцовым стенозом пищевода укладывали на операционный стол в положении на левом боку. Под местной анестезией глотки раствором лидокаина 10 % в пищевод вводили эндоскоп наименьшего диаметра с торцевой оптикой и определяли зону стеноза. Затем по инструментальному каналу эндоскопа проводили

зонд-аппликатор с установкой последнего над зоной сужения. Воздействие энергией аргоновой плазмы осуществляли в течение 5–6 секунд в режиме монополярной спрей-коагуляции с мощностью переменного тока 25 Вт, со скоростью подачи аргона 1 литр в минуту при помощи электрохирургического блока Martin ME MB1 (Германия) и набора APC-зондов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Оборудование для эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы

Для расширения стенозированного участка выполняли от 3 до 5 воздействий аргоновой плазмой за один сеанс. Для достижения стабильного эффекта сеансы лечения проводили ежедневно в течение 5–7 дней до полного восстановления пассажа пищи по пищеводу и купирования воспалительных изменений слизистой [97].

Эндоскопическое лечение постожоговых сужений, применяемое во всех рассматриваемых клинических случаях, в преобладающем большинстве составляло 1 курс – 23 пациента (65,7 %). На число пациентов с короткими стриктурами и однократным курсом лечения пришлось 14 (40 %) человек, на пациентов с трубчатыми сужениями – 2 (5,7 %), на пациентов с протяженными

стенозами – 7 (20 %) больных. В повторном проведении курса лечения методом воздействия аргоновой плазмой нуждались 10 пациентов (28,6 %), из них 4 (11,4 %) – с короткими стенозами, 6 (17,1 %) – с протяженными (таблица 10).

Таблица 10 – Количество курсов эндоскопического лечения в основной группе у пациентов с постожоговыми стенозами

Степень сужения		Количество курсов лечения			
		1 абс./%	2 абс./%	3 абс./%	4 абс./%
I	короткое	3 8,6 %	—	—	—
	трубчатое	1 2,9 %	—	—	—
	протяженное	—	—	—	—
II	короткое	5 14,3 %	2 5,7 %	—	—
	трубчатое	—	—	—	—
	протяженное	4 8,6 %	1 2,9 %	—	1 2,9 %
III	короткое	4 11,4 %	2 5,7 %	—	—
	трубчатое	1 2,9 %	—	1 2,9 %	—
	протяженное	2 5,7 %	4 11,4 %	—	—
IV	короткое	2 5,7 %	—	—	—
	трубчатое	—	—	—	—
	протяженное	1 2,9 %	1 2,9 %	—	—

В 1 случае (2,9 %) с трубчатым сужением III степени лечение проводилось трехкратно. Один больной (2,9 %) с протяженным стенозом нуждался в

четырёхкратной госпитализации с последующим эндоскопическим лечением (см. таблицу 10). Среднее количество курсов лечения составило  $1,4 \pm 0,7$ .

Среди пациентов основной группы с пептическими стриктурами нижней трети пищевода 14 (82,4 %) подвергались однократному курсу эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы, троим (17,6 %) со II степенью сужения потребовалось проведение повторного, причем 1 женщина (5,9 %) ранее переносила оперативное лечение по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. У одного пациента (5,9 %) со II степенью сужения и у 2 (11,8 %) с III степенью в анамнезе – эзофагофундопликация по Ниссену с сохранением клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и дисфагии в отдаленном послеоперационном периоде (таблица 11).

Таблица 11 – Количество курсов эндоскопического лечения в основной группе у пациентов с пептическими стриктурами

Количество курсов	II степень			III степень	
	первичное лечение абс./%	предоперационная подготовка абс./%	ЭФП в анамнезе абс./%	первичное лечение абс./%	ЭФП в анамнезе абс./%
1 курс	4 23,5 %	2 11,8 %	1 5,9 %	5 29,4 %	2 11,8 %
2 курса	2 11,8 %	—	1 5,9 %	—	—

Важно отметить, что у 2 больных (11,8 %) аргоноплазменная дилатация выступала в качестве подготовительного этапа перед проведением лапароскопической эзофагофундопликации по Touret. Среднее количество курсов составило  $1,2 \pm 0,4$  (см. таблицу 11).

Пациенты группы клинического сравнения подвергались традиционному лечению рубцовых сужений пищевода – бужированию полыми рентгенконтрастными бужами по струне-проводнику под рентгенологическим

контролем. Процедуры выполняли в кабинете рентгенологического отдела, оборудованного рентгенодиагностической системой Телекорд МТ. Использовали набор бужей Savary фирмы «Cook» (США) калибром от 5 до 45 номеров. Ключевой особенностью струн-направителей является наличие пружинного наконечника, способного менять свою форму при проведении через сужение. На подготовительном к процедуре бужирования этапе выполняли премедикацию раствором атропина 0,1 % 1,0 мл и раствора димедрола 1 % 1,0 мл подкожно. Перед началом сеанса применяли местную анестезию ротоглотки раствором лидокаина 10 %. Под рентгенологическим или эндоскопическим контролем (по рабочему каналу) осуществляли проведение струны через сужение пищевода в просвет желудка. При эндоскопической установке пациентам с III и IV степенями сужения гастроскоп располагали в надстенотическом участке, а струну в постстенотические отделы проводили вслепую при отсутствии ощущения препятствия или с использованием рентгенологического контроля при наличии извитости стеноза (рисунок 2).



Рисунок 2 – Бужи Savary фирмы «Cook» (США)

По установленной струне-проводнику осуществляли последовательное бужирование эзофагеального сужения постепенно увеличивающимися в диаметре предварительно разогретыми в горячей воде и смазанными глицерином полыми

рентгенконтрастными бужами. Выбор диаметра первого бужа определяли на основании данных рентгенографического исследования и в зависимости от степени стеноза. На протяжении процедуры осуществляли рентгеноскопический контроль. По рекомендациям РНЦХ им. академика Б. В. Петровского, за один сеанс проводили не более 3–4 бужей; при коротких стриктурах, как правило, использовали бужи через один размер, при протяженных – выполняли последовательное бужирование. Сеансы бужирования назначали каждый день или через день в зависимости от выраженности эзофагита. Количество сеансов зависело от клинической, рентгенологической и эндоскопической динамики. Решение об окончании лечения методом бужирования полыми рентгенконтрастными бужами принимали в случае восстановления пассажа пищи по пищеводу и естественного питания и дилатации стенозированного участка до нормального и субнормального диаметра. Общее количество курсов лечения пациентов с рубцовым сужением пищевода методом бужирования находилось в разбросе от 1 до 11 (таблица 12).

Таблица 12 – Количество курсов бужирования в группе клинического сравнения у пациентов с постожоговыми и пептическими стенозами

Степень сужения	Количество курсов лечения абс./%								
	1	2	3	4	5	7	8	9	11
I	7 11,5 %	—	—	—	—	1 1,6 %	—	—	—
II	11 18 %	7 11,5 %	2 3,3 %	2 3,3 %	2 3,3 %	1 1,6 %	2 3,3 %	—	—
III	6 9,8 %	6 9,8 %	2 3,3 %	1 1,6 %	2 3,3 %	—	—	2 3,3 %	2 3,3 %
IV	3 4,9 %	1 1,6 %	1 1,6 %	—	—	—	—	—	—

Один курс лечения был применен в отношении 27 пациентов (44,3 %), 2 курса – 14 (23 %), 3 курса – 5 больных (8,2 %), 4 курса – 3 (4,9 %), 5 курсов – 4

(6,5 %); двое больных (3,2 %) нуждались в семикратном дилатирующем лечении, четверо (6,6 %) – в восьми- и девятикратном; 2 пациентам (3,2 %) с III степенью сужения проводили 11 курсов бужирования полыми рентгенконтрастными бужами. Среднее количество курсов составило  $2,8 \pm 2,6$  (см. таблицу 12).

Помимо специализированного внутрисветного дилатирующего лечения все пациенты получали противовоспалительное лечение (раствор преднизолона в дозировке от 30 до 120 мг в/в 1 р/с в течение 3–7 дней в зависимости от выраженности эзофагита), спазмолитическую (раствор дротаверина 2,0 в/м 2 р/с в течение 5–7 дней), антирефлюксную (омез 20 мг 2 р/с per os в течение 14–28 дней).

## **2.4 Методы исследования**

### **2.4.1 Клинические и инструментальные методы**

#### Клинические методы

Клиническое обследование пациентов с рубцовыми сужениями пищевода осуществляли по единой методике и проводили на момент госпитализации. В качестве ведущей жалобы при опросе пациенты основной группы выделяли жалобу на затруднения при прохождении твердой и жидкой пищи по пищеводу – дисфагию (96,1 %). В единичных случаях отмечены указания на изжогу (13,5 %), боль за грудиной или в эпигастрии (3,9 %), боль в глотке (1,9 %), тошноту (1,9 %), рвоту (3,9 %), похудание (11,5 %), слабость (7,7 %), недомогание (1,9 %), на наличие гастростомы (1,9 %), отрыжку (3,9 %), вздутие и отрыжку (3,9 % и 1,9 %). В группе клинического сравнения результаты оказались идентичными: дисфагия беспокоила 98,4 % пациентов, изжога – 1,6 %, боль в эпигастрии (1,6 %), рвоту (3,3 %), похудание (10 %), слабость (11,5 %), недомогание (3,3 %), на наличие гастростомы (1,6 %).

Клиническую оценку степени дисфагии осуществляли в соответствии со шкалой Bown: отсутствие дисфагии оценивалось в 0 баллов, периодические затруднения при проглатывании твердой пищей – в 1 балл, питание полужидкой

пищей – в 2 балла, питание жидкой пищей – в 3 балла, полная дисфагия соответствовала 4 баллам [21]. В основной группе исследования отсутствие жалоб на прохождение пищи и 0 баллов по Vown выявлено у 2 больных (3,9 %); 1 балл – у 2 (3,9 %); 2 балла – у 5 (9,6 %); 3 балла – у 38 (73 %); 4 балла – у 5 пациентов (9,6 %). В группе клинического сравнения отсутствие жалоб на затруднение глотания (0 баллов) выявили у 1 пациента (1,6 %), затруднение при проглатывании твердой пищи испытывали 4 человека (6,6 %); полужидкой пищей на момент поступления питались 32 (52,5 %), жидкой – 19 пациентов (31,1 %); поперхивание пищей твердой и жидкой консистенции отмечали 5 больных (8,2 %).

При сборе анамнестических данных было выяснено, что большинство пациентов основной группы с постожоговыми стриктурами принимали коррозионную жидкость случайно – 32 пациента (91,4 %), у 17 мужчин (48,6 %) обстоятельства получения химического ожога были связаны с предварительным приемом алкоголя, в двух случаях (5,7 %) пациентки скрывают обстоятельства травмы, в 1 случае (2,9 %) уксусная эссенция была принята с целью суицида. В группе клинического сравнения 53 (98,1 %) эпизода случайного употребления химического вещества, 3 (5,5 %) из которых произошли на фоне употребления алкоголя. Указание на суицид обнаружено в 1 случае (1,9 %). Все пациенты обеих групп с пептическими стенозами в течение многих лет страдали выраженной изжогой, по мере прогрессирования заболевания и его проявлений к чувству жжения за грудиной присоединилось поперхивание во время приема пищи. Дальнейшее нарастание дисфагии сопровождалось постепенным исчезновением ощущения жжения, что отразилось в низком проценте жалоб на изжогу у пациентов с пептическим стенозом пищевода на момент госпитализации и проведения опроса: в основной группе – 35,3 % (6 человек), в группе клинического сравнения – 1,6 % (1 человек). Объяснением данному факту может служить механизм формирования рубцового препятствия попаданию желудочного и кишечного содержимого в проксимальные отделы пищевода за счет фиброзирования слизистой нижней трети, также не исключается развитие

неполноценности рецепторного аппарата, вовлеченного в фиброзно-воспалительный процесс.

При осмотре оценивали внешний вид пациента, состояние и окраску кожных покровов и слизистой рта и глотки, выраженность подкожно-жировой клетчатки с расчетом индекса массы тела. Осуществляли измерение роста и массы, артериального давления и пульса, температуры тела. При пальпации шеи исследовали лимфатические узлы и щитовидную железу, исключали наличие дополнительных образований и подкожной эмфиземы при подозрении на перфорацию пищевода. Проводили поверхностную и глубокую пальпацию живота с целью выявления болезненных участков, в частности – в эпигастральной области.

#### Рентгеноскопическое исследование

Рентгеноскопическое исследование проводили с использованием рентгенодиагностических систем General Electric Precision RXII и Телекорд МТ по общепринятой методике. В основной группе процедуру проводили на двух этапах госпитализации: до начала дилатирующего лечения и после. В группе клинического сравнения во время каждого сеанса бужирования полыми рентгенконтрастными бужами. При выявлении клиники перфорации пищевода выполняли экстренное рентгеноскопическое исследование. В качестве контраста в большинстве случаев использовали водный раствор сульфата бария. В случаях декомпенсированных сужений и при подозрении на перфорацию – водорастворимые йодсодержащие препараты (омнипак, ультравист и тразограф), целесообразность применения которых объясняется возможностью контрастирования постстенотических отделов пищевода даже при минимальном диаметре сужения.

Рентгеноскопическое исследование проводили в вертикальном положении пациента с использованием метода полипозиционного просвечивания. Выполнение снимков осуществляли в двух проекциях – прямой и боковой. У пациентов из группы пептических сужений и при подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы в группе постожогового стеноза

дополнительно использовали позиционирование по Тренделенбургу. Кроме того, при постожоговом сужении, преимущественно щелочью, дополнительно осуществляли оценку состояния выходного отдела желудка для исключения сочетанного поражения. При наличии у пациента гастростомы оценивали конфигурацию желудка, при наличии гастроэнтероанастомоза – адекватность функционирования последнего. По результатам рентгеноскопии судили о локализации, протяженности, степени сужения, наличии и конфигурации супрастенотического расширения.

#### Эндоскопическое исследование

Эндоскопическое исследование проводили с использованием видеоинформационных систем «Olimpus» CV70 и CV150 с видеогастроскопами различного диаметра (0,6 см, 0,9 см, 1,2 см). Исследование проводили натощак после предварительного выполнения рентгеноскопии эндоскопом наименьшего диаметра. При антеградном осмотре исследовали состояние рото- и гортаноглотки, область входа в пищевод, степень выраженности и протяженности сужения, состояние слизистой зоны стеноза, супрастенотического и постстенотического отделов. Оценка замыкательной функции кардиального жома и диагностику грыжи пищеводного отверстия диафрагмы осуществляли при инверсионном осмотре.

У пациентов с гастростомой дополнительно осуществляли ретроградную эзофагоскопию с целью осмотра дистального отдела сужения. В группе клинического сравнения эндоскопическое исследование проводили дважды: до сеансов бужирования и по их окончании. В случаях развития клиники пищеводного кровотечения выполняли экстренное пособие с применением эндоскопических методом гемостаза. В основной группе больных эзофагоскопический контроль осуществляли перед каждым сеансом воздействия аргоновой плазмой. По мере увеличения диаметра сужения переходили к использованию гастроскопа большего диаметра.

## **2.4.2 Лабораторные методы исследования**

Забор гистологического материала с целью проведения морфологического исследования осуществляли у 15 пациентов основной группы при первичной эзофагоскопии до эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы лечения и на 14 сутки по окончании курса. Для иммуногистохимического (22 пациента) и биохимического исследований (15 пациентов) – до назначенного лечения, на 5 сутки проводимого курса и на 14 сутки с момента окончания сеансов. Группу клинического сравнения № 2 составили условно здоровые лица (15 человек), забор биопсийного материала у которых осуществляли после предварительного взятия письменного согласия. Биопсию выполняли с использованием щипцов типа «Аллигатор» (Olympus, Япония) из трех равноудаленных точек, расположенных по периметру зоны максимального сужения, с захватом слизистого и подслизистого слоев.

### **2.4.2.1 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пищевода**

Биоптаты пищевода подвергали процедуре фиксации в растворе 10 %-ного нейтрального формалина в течение 24-х часов, при комнатной температуре. Соотношение фиксируемого материала и фиксирующей жидкости – не менее, чем 1 : 10–1 : 15. После фиксации материал промывался в течение 1,5 часов в проточной воде. В дальнейшем достигали обезвоживание тканей путем проведения ее через спирты возрастающей крепости – от 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 100 %. Использовали растворы этилового спирта. Экспозиция в первых 5-и растворах достигала 3-х часов; в последних 2-х растворах 96 % и абсолютного спирта – по 12 часов.

Обезвоженные фрагменты пищеводной стенки подвергали химическому уплотнению путем инфильтрации и заливки в парафин. Для этого была использована готовая гистологическая среда для заливки Histomix (гистомикс;

Биовитрум, Россия) с точкой плавления до 54 °С. Фрагменты из абсолютного спирта переносили в три смеси абсолютного спирта с хлороформом в равных соотношениях, сроком на 1 час в каждую. Затем переносили в расплавленный насыщенный раствор гистомикса в хлороформе (массовое соотношение смеси 1 : 1), где они находились в термостате при температуре 37 °С до 1 суток. Последующую заливку проводили в термостате при температуре 56–58 °С в трех порциях гистологической среды, экспозицией 1, 2 и 3 часа соответственно. Окончательные гистологические блоки формировали с помощью гистологических форм и полимерных кассет-оснований.

Срезы с блоков толщиной 4–5 мкм изготавливали на ручном микротоме санного типа МС-2 с помощью одноразовых микротомных ножей Feather R35 (Япония), имеющих угол заточки 35°. Адгезированные полутонкие срезы на предметных стеклах, имеющих поли-L-лизиновое покрытие, подвергали депарафинизированию в 1,2-диметилбензоле.

Парафиновые срезы исследуемых тканей окрашивали гематоксилином и эозином (универсальная обзорная окраска) и пикрофуксином по Ван-Гизону (для селективного выявления соединительной ткани) готовыми гистологическими красителями производства Bio-Optica (Италия), согласно рекомендованному протоколу. Окрашенные срезы тканей заключали в синтетическую монтирующую среду Bio-Maunt (Bio-Optica, Италия).

Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием парафиновых срезов биоптатов стенки пищевода биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом с мышинными моноклональными антителами к матриксной металлопротеиназе-2 (ММР-2), и фактору роста фибробластов (FGFs), производства Santa Cruzbiotechnology (США).

После проведения процедур гистологической проводки материала и изготовления полутонких гистологических срезов, последние адгезировали на предметных стеклах имеющих поли-L-лизиновое покрытие. Депарафинизирование срезов выполняли в 1,2-диметилбензоле.

Для демаскировки антигенов проводили двукратную обработку в

микроволновой печи при мощности излучателя 450 Вт в течение 15 минут с интервалом в 4 минуты между процедурами для охлаждения. В дальнейшем срезы инкубировали с первичными антителами в разведениях 1 : 450 на протяжении 30 минут при температуре 36 °С.

В качестве вторичных антител применяли рекомендованную производителем систему Polyvalent HRP DAB (Spring Bioscienc, США), использующую для визуализации реакции раствор диаминобензидина. Последующую докраску срезов, в частности ядер клеток, осуществляли водным раствором гематоксилина Гarrisона. Использовали рекомендованные контрольные срезы тканей плаценты человека в качестве позитивного контроля. Окрашенные срезы тканей заключали в синтетическую монтирующую среду Bio-Maunt (Bio-Optica, Италия) [61; 219].

#### **2.4.2.2 Биохимические методы исследования**

Биоптат помещали в пробирку на 1,5 мл со стерильным физиологическим раствором. Замораживали в морозильнике при температуре минус 20 °С до выполнения исследования. После оттаивания кусочек ткани отмывали в холодном PBS и просушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, помещали в пробирку для гомогенизации, добавляли 500 мкл PBS содержащего 1 % Triton X-100, 0,1 % SDS, 50 мМ Tris, 5 мМ ЭДТА и гомогенизировали при 1 000 rpm 10 мин. Полученный гомогенат фильтровали через фильтр 20 мкм (Fisher) и собирали суспензию, которую затем центрифугировали при 5 000 rpm 10 мин.

Супернатант разделяли на две части. Первую часть использовали для определения концентрации *интерлейкина-8* (Вектор Бест, Россия), *белков теплового шока HSP70, HSP90-а* (BCM Diagnostics, Австрия) и *матриксной металлопротеиназы-2* (BCM Diagnostics, Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора «Expert 96».

Во второй части полученного супернатанта методом высокоэффективной

жидкостной хроматографии проводили *определение гидроксипролина*, отражающего распад коллагеновых волокон. Необходимо отметить, что классическим количественным и качественным методом изучения метаболизма соединительной ткани считается определение содержания гидроксипролина в сыворотке крови пациента, однако, существенным недостатком способа в рамках нашего исследования является отсутствие органной специфичности и вероятность влияния на полученные данные внепищеводных патологических процессов. Главным достоинством метода жидкостной хроматографии высокого давления является возможность локального определения и оценки интенсивности метаболизма соединительной ткани в зоне эзофагеальных стриктур благодаря использованию в качестве субстрата биоптата пищеводной стенки из зоны фиброзной ткани [96].

Реактивы. Стандарты L-аминокислот (Fluka, Германия), ортофталевый альдегид (Fluka, Германия), 2-меркаптоэтанол (Sigma, США), флюоренилметилхлороформат (Fluka, Германия), NaCl (ХЧ, "Реактив", Россия), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (Sigma, США), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Fluka, Германия), KCl (ICN, США), Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> × 10H<sub>2</sub>O (ХЧ, "Реактив", Россия), H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (Fluka, Германия), HCl (ICN, США), NaOH (ХЧ, "Реактив", Россия), CH<sub>3</sub>COONa (Sigma, США), ледяная уксусная кислота (ICN, США), метанол (Merk, Германия), ацетонитрил (Panreac, Испания), Triton X-100 (Sigma, США), додецилсульфат натрия (SDS) (Sigma, США), трисаминометан (Tris) (ICN, США), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) (Fluka, Германия), фильтр 20 мкм (Fisher, Германия).

Аппаратура и оборудование. Высокоэффективный жидкостный хроматограф LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония), состоящий из спектрофотометрического детектора с диодной матрицей SPD-M20A, насоса высокого давления LC-20AD, ручного инжектора 7725i Rheodyne (США) с петлей на 20 мкл, компьютерная программа для управления хроматографом и анализа хроматограмм «LabSolutions» версия 1.24 SP1 (Shimadzu, Япония). Колонка Luna C18(2) 150 × 4,6 мм, 5 мкм, около 11 000 ТТ (Phenomenex, США), с предколоночным тефлоновым фильтром 0,5 мкм (Supelco, США). Иммуноферментный ридер Expert 96 (Assys, Великобритания). Ультрацентрифуга

SIGMA 3K30 (Sigma, США). Гомогенизатор ULTRA-TURRAX® (IKA, Германия) с пробиркой ST-20. Термостат VS2 (Loip, Россия), электронные весы Sartorius BT60 (Sartorius, Германия), вортекс (IKA, Германия).

Приготовление реактивов. Базовые стандарты L-аминокислот готовили на 0,01 Н HCl в концентрации 1 мг/мл и хранили в холодильнике при 4 °С. Срок годности 6 месяцев. PBS буфер содержал 137 мМ NaCl, 7 мМ NaHPO<sub>4</sub>, 1,5 М KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и 267 мМ KCl, pH 7,4. Срок годности 1 месяц. Боратный буфер 0,4 М с pH 9,0 готовили растворением Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> × 10H<sub>2</sub>O и H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> в дистиллированной воде в концентрациях 38 и 24,6 г/л, соответственно, смешивали 4 части первого раствора и 1 часть второго. Срок годности 6 месяцев. Дериватизационный реагент 1 готовили с небольшой модификацией следующим образом: 3 мг ортофталевого альдегида растворяли в 50 мкл метанола, добавляли 5 мкл 2-меркаптоэтанола и 450 мкл боратного буфера. Хранили в темном месте при 4 °С не более 3 дней. Дериватизационный реагент 2 – флюоренилметилхлороформат (Fmoc-Cl), 1,29 мг/мл в ацетонитриле, сохраняется до 1 месяца в холодильнике при 4 °С, однако, предпочтительней использовать свежеприготовленный. Ацетатный буфер для элюента 0,015 М pH 6,8: готовили 0,1 М раствор натрия ацетата и ледяной уксусной кислотой доводили pH до 6,8. Хранили в течение недели. В день исследования буфер разводили до нужной молярности. Элюент готовился согласно таблице градиента (таблица 13).

Таблица 13 – Таблица градиента

Время (мин)	Ацетатный буфер 0.015М pH 6.8	Метанол
0.00	95	5
15.00	70	30
25.00	55	45
30.00	30	70

Ход исследования. Вторую часть супернатанта подвергали кислотному гидролизу, добавляли 100 мкл 6 М HCl и помещали в термостат при температуре 100 °С на 20 часов. После охлаждения добавляли 100 мкл 4,2 М NaOH для

нейтрализации кислоты. Далее проводили экстракцию аминокислот, к 1 части гидролизата добавляли 2 части ацетонитрила, интенсивно перемешивали на вортексе в течение 2 мин и центрифугировали при 10 000 rpm 2 мин. Для последующей дериватизации использовали по 100 мкл супернатанта.

Дериватизация. К 100 мкл супернатанта добавляли 10 мкл дериватизационного реагента 1, перемешивали и выдерживали 1 мин. Затем добавляли 10 мкл дериватизационного реагента 2, периодически перемешивая в течение 2 мин. В петлю инжектора вводили 60 мкл экстракта гидролизата. Стандарты аминокислот обрабатывали следующим образом – брали по 10 мкл базового раствора аминокислот и смешивали. Отбирали по 55 мкл смеси и добавляли 110 мкл ацетонитрила, тщательно перемешивали на вортексе. Отбирали 10 мкл для проведения дериватизации, ход которой описан выше [182].

#### **2.4.3 Статистическая обработка материала**

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Описание выборки осуществляли с помощью подсчета медианы (Me) с интерквартильным размахом в виде 25 и 75 перцентилей [25; 75] и среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова – Смирнова. При сравнении полученных показателей использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах. Значимость различий между группами по количественным признакам оценивали при помощи критерия Манна – Уитни (U-тест). Значимость различий по сравнению с исходным уровнем оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Для сравнения дискретных величин использовали критерий  $\chi$ -квадрат. Если значение абсолютных величин было меньше 10 и 5, использовали критерий  $\chi$ -квадрат с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, соответственно. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ

При оценке клинической эффективности эндоскопического лечения доброкачественных рубцовых сужений пищевода в качестве основных критериев использовали диаметр дилатированного просвета и выраженность явлений дисфагии. По результатам лечения пациенты были разделены на три группы:

- результат лечения оценивали как хороший при дилатации зоны стеноза до 12 мм и более при полном купировании дисфагии;
- результат лечения рассматривали как удовлетворительный при растяжении сужения до 10–11 мм (I степень) при полном купировании явлений поперхивания;
- при невозможности достижения дилатации стеноза более 9 мм и сохранении периодической или постоянной формы дисфагии результат лечения признавали неудовлетворительным.

Оценку репаративных свойств применяемого ионизированного аргона осуществляли на основании макроскопической картины, диагностируемой эндоскопически.

В качестве основного критерия для оценки отдаленных результатов лечения использовали необходимость в проведении повторных курсов реканализации, связанную с возобновлением клиники дисфагии.

По окончании эндоскопической аргоноплазменной реканализации хорошие непосредственные результаты лечения были достигнуты у 29 больных (55,8 %) с превышением показателей группы бужирования на 48 % (23 человека – 37,7 %); удовлетворительные – у 14 пациентов (26,9 %), что соответствовало данным группы клинического сравнения (16 человек – 26,2 %); неудовлетворительные исходы отмечали в 9 случаях (17,3 %) – в 2 раза ниже показателей контроля (22 пациента – 36,1 %) (таблица 14).

Основным эндоскопическим критерием противовоспалительного эффекта

эндоскопического лечения с применением аргоновой плазмы являлось купирование катарального и эрозивного эзофагита. В основной группе в 100 % случаев удалось добиться эпителизации эрозии ( $p < 0,001$ ), в 95 % случаев – полного купирования воспалительных изменений ( $p < 0,001$ ), у 5 % больных по окончании курса сохранялись признаки катарального эзофагита (таблица 15).

Таблица 14 – Непосредственные результаты внутрипросветного лечения пациентов с рубцовыми стенозами пищевода

Результат	Основная группа	Группа клинического сравнения
Хороший	29 (55,8 %)	23 (37,7 %) $p = 0,0416$
Удовлетворительный	14 (26,9 %)	16 (26,2 %) $p = 0,9337$
Неудовлетворительный	9 (17,3 %)	22 (36,1 %) $p = 0,0438$
Методы статистической обработки: критерий $\chi^2$ , критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса; $p$ – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.		

Таблица 15 – Воспалительные изменения слизистой пищевода у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
I	4 7,7 %	2 3,8 %	—	—
II	15 28,8 %	10 19,2 %	1 1,9 %	—
III	20 38,4 %	15 28,8 %	1 1,9 %	1 1,9 %

## Продолжение таблицы 15

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
IV	2 3,8 %	2 3,8 %	—	1 1,9 %
Итого	41 78,8 %	29 55,8 %	2 3,8 % p < 0,001	2 3,8 % p < 0,001

Метод статистической обработки: точный критерий Фишера; p – уровень значимости различий показателей в основной группе до и после лечения.

В группе клинического сравнения с противовоспалительной целью использовали инфузионную терапию с преднизолоном, показавшую низкую клиническую эффективность: в 96 % случаев сохранялись воспалительные изменения слизистой (p = 0,8544), причем, нередко по мере проведения бужирования явления эзофагита усугублялись. Эпителизацию эрозий достигали в 10,8 % случаев (p = 0,4640) (таблица 16).

Таблица 16 – Воспалительные изменения слизистой пищевода у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, получавших лечение методом бужирования

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
I	3 4,9 %	2 3,3 %	1 1,9 %	1 1,9 %
II	18 29,5 %	12 19,7 %	17 27,8 %	12 19,7 %
III	13 21,3 %	9 14,78 %	13 21,3 %	9 14,8 %

Продолжение таблицы 16

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
IV	3 4,9 %	3 4,9 %	3 4,9 %	3 4,9 %
Итого	37 60,7 %	26 42,6 %	33 54,1 % p = 0,4640	25 41 % p = 0,8544
Метод статистической обработки: критерий $\chi^2$ ; p – уровень значимости различий показателей в группе клинического сравнения до и после лечения.				

В качестве критерия безопасности применяемого метода аргоноплазменной реканализации выступал уровень развивающихся осложнений. При проведении эндоскопического лечения осложнений не было, в то время как перфорация пищевода и пищеводное кровотечение при бужировании по струне-направителю были диагностированы у 4 пациентов – по 3,3 % (p = 0,0913).

В отдаленном периоде наблюдения аргоноплазменная реканализация продемонстрировала стабильный клинический эффект в 28 случаях (65,1 %) из 43 с положительными непосредственными результатами. В группе бужирования стойкая дилатация была достигнута в 20 наблюдениях (51,3 %) из 39 с хорошими и удовлетворительными непосредственными исходами. У 15 больных основной группы, нуждавшихся в повторной аргоноплазменной реканализации, количество курсов варьировалось от 2-х до 4-х; у 19 пациентов из группы бужирования число курсов колебалось от 2-х до 11-и (таблица 17).

Таблица 17 – Отдаленные результаты внутрисветного лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода

Показатель	Основная группа	Группа клинического сравнения
Количество курсов	от 1 до 4	от 1 до 11
Среднее количество курсов	$1,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 2,6$ $p = 0,0001$
Средний безрецидивный период, лет	$3,4 \pm 1,3$	$2,5 \pm 2,1$ $p = 0,0107$
Метод статистической обработки: критерий Манна – Уитни; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.		

В качестве наглядного числового отражения результативности в отдаленном периоде использовали показатели среднего периода клинической ремиссии и среднего количества проводимых за период наблюдения курсов. В группе больных с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы, средний безрецидивный период составил ( $3,4 \pm 1,3$ ) года, в 1,4 раза достоверно превысив показатель группы бужирования – ( $2,5 \pm 2,1$ ) года ( $p = 0,0106$ ). Среднее количество курсов эндоскопической аргоноплазменной реканализации составило  $1,3 \pm 0,6$ , что достоверно в 2,2 раза меньше ( $p = 0,0001$ ), чем количество курсов традиционного бужирования по струне-направителю полыми рентгенконтрастными бужами ( $2,8 \pm 2,6$ ) (см. таблицу 17).

### 3.1 Постожеговые сужения пищевода

В группах наблюдения находилось 89 пациентов с постожеговыми рубцовыми сужениями пищевода. В отношении 35 больных применяли эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы, у 54 – традиционное бужирование по струне-направителю.

По окончании эндоскопического лечения с использованием энергии

аргоновой плазмы у пациентов с постожоговыми стенозами хорошие непосредственные результаты реканализации были достигнуты в 19 случаях (54,3 %), удовлетворительные – у 12 больных (34,2 %). Неудовлетворительным лечение оказалось у 4 пациентов (11,5 %) (таблица 18). Максимальный суммарный процент хороших результатов был достигнут при лечении пациентов с непротяженными посттравматическими сужениями и составил 78,9 % (15 пациентов из 19). Хорошая клиническая эффективность применяемого метода была отмечена при сужениях I степени (100 %) и преобладала при II степени сужения – 8 пациентов с короткими и протяженными стенозами (61,5 %) из 13. Одна пациентка с протяженным стенозом II степени после первого сеанса эндоскопического лечения предпочла традиционное бужирование полыми рентгенконтрастными бужами, данный результат был оценен как неудовлетворительный. При III степени постожогового стеноза результат лечения напрямую зависел от протяженности зоны рубца. При коротких стриктурах из 6 пациентов у 4 (66,7 %) отмечен хороший результат, у 2 (33,3 %) – удовлетворительный. При трубчатых сужениях III степени хорошие и удовлетворительные исходы встречались одинаково часто: 1 пациент (50 %) – хорошая эффективность, 1 (50 %) – удовлетворительная. У пациентов с протяженными сужениями вдвое чаще перед хорошим доминировал удовлетворительный результат – 4 (66,7 %) пациента из 6. Важно отметить, что у одного пациента с удовлетворительным непосредственным исходом методика эндоскопической аргоноплазменной дилатации оказалась максимально эффективной на втором и третьем курсах лечения – достигнута дилатация стеноза более 12 мм с полным купированием клиники дисфагии. При лечении больных с сужениями IV степени хороших результатов не было, удовлетворительный отмечен в 1 случае (25 %) из 4. Неудовлетворительный результат наблюдали в 3 случаях (75 %). Двум женщинам (50 %) с IV степенью сужения по поводу ригидного стеноза и по причине неэффективности внутрипросветного дилатирующего лечения было назначено и впоследствии проведено оперативное лечение – резекция пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой.

Необходимо отметить, что в отношении 1 пациентки ранее проводили однократное бужирование полыми рентгенконтрастными бужами, второй сеанс которого осложнился перфорацией пищевода. В одном случае (25 %) у пациента с протяженным декомпенсированным стенозом пищевода, сочетавшимся со стриктурами ротоглотки, проводилась комбинированная дилатация: эндоскопическое лечение с использованием энергии аргоновой плазмы и сеанс ригидной эзофагоскопии с последующим бужированием до 35 номера. По окончании лечения удалось достигнуть дилатации стеноза до 0,5–0,6 см, результат оценен как неудовлетворительный.

Таблица 18 – Результаты эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы у больных с постожоговыми сужениями пищевода

Степень сужения	Протяженность сужения	Результат лечения, абс./%		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
I	короткое	3 8,6 %	—	—
	трубчатое	1 2,9 %	—	—
	протяженное	—	—	—
II	короткое	6 17 %	1 2,9 %	—
	трубчатое	—	—	—
	протяженное	2 5,7 %	3 8,6 %	1 2,9 %
III	короткое	4 11,4 %	2 5,7 %	—
	трубчатое	1 2,9 %	1 2,9 %	—
	протяженное	2 5,7 %	4 11,4 %	—

## Продолжение таблицы 18

Степень сужения	Протяженность сужения	Результат лечения, абс./%		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
IV	короткое	—	—	2 5,7 %
	трубчатое	—	—	—
	протяженное	—	1 2,9 %	1 2,9 %
Итого		19 54,3 %	12 34,2 %	4 11,5 %

При первичной эзофагоскопии у 32 пациентов (91,4 %) из 35 были выявлены признаки эрозивного эзофагита, в 23 случаях сочетавшегося с контактной кровоточивостью. По окончании лечения у 29 больных (90,6 %) была достигнута полная эпителизация эрозий и купирование воспалительного процесса пищеводной стенки в зоне рубцового стеноза, супрастенотического и постстенотического отделов. В 3 случаях (9,3 %) из 32 на момент контрольной эзофагоскопии сохранялись признаки эзофагита: у 1 пациента (2,9 %) визуализировали нежный налет фибрина на слизистой зоны сужения, у двоих больных (5,7 %) отмечалась незначительная контактная кровоточивость (таблица 19). Общей закономерностью у пациентов с остаточными воспалительными изменениями слизистой являлось наличие протяженного стеноза.

Принципиально важно отметить, что осложнений при применении эндоскопического метода лечения с использованием энергии аргоновой плазмы выявлено не было.

Таблица 19 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у пациентов, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании курса лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
I	4 11,4 %	2 5,7 %	—	—
II	9 25,7 %	7 20 %	1 2,9 %	—
III	17 48,6 %	12 34,3 %	—	1 2,9 %
IV	2 5,7 %	2 5,7 %	—	1 2,9 %
Итого	32 91,4 %	23 65,7 %	1 2,9 % p = 0,0000	2 5,7 % p = 0,0000
Метод статистической обработки: точный критерий Фишера; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.				

В качестве контроля эффективности предложенного нами эндоскопического метода аргоноплазменной реканализации использовали результаты пациентов, получавших в качестве дилатирующего лечения бужирование полыми рентгенконтрастными бужами, хорошие результаты при использовании которого были достигнуты у 21 пациента (38,9 %) – на 40 % ниже результатов аргоноплазменной реканализации ( $p = 0,1538$ ); удовлетворительные – у 13 (24,1 %) – на 42 % ниже показателей эндоскопического метода ( $p = 0,2951$ ); неудовлетворительные – в 3,2 раза чаще основной группы – у 20 больных (37 %) ( $p = 0,0064$ ) (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты лечения методом бужирования у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода

Степень сужения	Протяженность сужения	Результат лечения, абс./%		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
I	непротяженное	2 3,7 %	1 1,9 %	2 3,7 %
	протяженное	1 1,9 %	1 1,9 %	—
II	непротяженное	5 9,3 %	1 1,9 %	5 9,3 %
	протяженное	7 13 %	3 5,5 %	4 7,4 %
III	непротяженное	3 5,5 %	4 7,4 %	3 5,5 %
	протяженное	2 3,7 %	2 3,7 %	5 9,3 %
IV	непротяженное	—	1 1,9 %	1 1,9 %
	протяженное	1 1,9 %	—	—
Итого		21 38,9 %	13 24,1 %	20 37 %

Важно отметить, что при анализе исходов бужирования не было выявлено четкой связи между эффектом лечения и протяженностью стеноза, и распределение результатов при протяженных и непротяженных стенозах оказалось равномерным. Ключевое влияние на эффективность бужирования оказывала степень ригидности стеноза. Максимальную эффективность метода отмечали при сужениях I и II степеней – 15 случаев (46,9 %) с хорошим результатом из 32 пациентов. Неудовлетворительные результаты лечения одинаково часто встречались при всех выявленных степенях стеноза: I степень – 2 пациента (28,6 %) из 7, II степень – 9 больных (33,3 %) из 23, III степень –

8 (42 %) из 19, IV степень – 1 пациент (33,3 %) из 3. У одного человека (1,9 %) с неудовлетворительным результатом бужирования короткого ригидного сужения II степени на момент второй госпитализации выполняли баллонную дилатацию с последующим стентированием с хорошим клиническим эффектом. В двух случаях (3,3 %) у пациентов с III и IV степенью ригидного стеноза при проведении курса бужирования полыми рентгенконтрастными бужами клинически и рентгенологически была обнаружена перфорация пищевода. В двух случаях (3,3 %) бужирование осложнилось пищеводным кровотечением, повлекшим дальнейшую госпитализацию в отделение интенсивной терапии.

Таблица 21 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших лечение методом бужирования

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровоточивость	эрозивный эзофагит	контактная кровоточивость
I	3 5,6 %	2 3,7 %	1 1,9 %	1 1,9 %
II	17 31,5 %	11 20,4 %	16 29,6 %	11 20,4 %
III	12 22,2 %	8 14,8 %	12 22,2 %	8 14,8 %
IV	3 5,6 %	3 5,6 %	3 14,8 %	3 5,6 %
Итого	35 64,8 %	24 44,4 %	31 57,4 % p = 0,4674	23 38,9 % p = 0,8524

Методы статистической обработки: критерий  $\chi^2$ ; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.

При первичной эзофагоскопии в 35 случаях (64,8 %) из 54 диагностировали эрозивный процесс, сопровождающийся у 24 больных (44,4 %) контактной кровоточивостью слизистой. При контрольном эзофагоскопическом исследовании

у 2-х пациентов (3,7 %) с I степенью сужения и у 1 пациента (1,9 %) со II отмечали полное купирование воспалительных изменений слизистой. В 31 случае с первично выявленным эрозивным эзофагитом эндоскопическая динамика отсутствовала – явления воспаления, сопровождающиеся в 23 случаях (38,9 %) контактной кровоточивостью, сохранялись на момент выписки (таблица 21).

Сроки отслеживания отдаленных результатов лечения у пациентов с положительным эффектом (31 пациент из основной группы, 34 пациента из группы клинического сравнения) из обеих групп составили от 1,5 до 7 лет. Основным критерием оценки явилась стойкость дилатирующего эффекта применяемого метода, находящая отражение в отсутствии клиники дисфагии. В основной клинической группе стойкий эффект наблюдали в 19 случаях (61,3 %) при стенозах I, II и III степеней, причем, в 77,8 % (14 больных) – при непротяженных сужениях. Проведение повторного курса дилатации потребовалось 10 пациентам (32,3 %) со II, III и IV степенями стеноза, причем в 6 случаях из них (60 %) рубцовый процесс был протяженным. Одному пациенту (3,2 %) с непосредственным удовлетворительным результатом лечения трубчатого ригидного сужения, сопровождающегося выраженным эрозивным эзофагитом, потребовалось проведение 3 курсов лечения с периодом ремиссии в 6 месяцев. Срок отдаленного наблюдения данного пациента на сегодняшний день составляет 4 года (дата последнего обращения – декабрь 2011 года). У одного пациента (3,2 %) с протяженным сужением II степени стойкий удовлетворительный результат лечения был достигнут после проведения 4-х курсов эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой плазмы, причем эффект после 1 курса сохранялся в течение 1,3 года. Период наблюдения данного больного на сегодняшний день составляет 3,5 года (дата последнего обращения – декабрь 2012 года). Среднее количество курсов лечения в основной группе составило  $1,5 \pm 0,7$  (таблица 22).

Таблица 22 – Анализ отдаленных результатов эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы

Степень сужения		Количество курсов лечения, абс./%			
		1	2	3	4
I	короткое	3 9,7 %	—	—	—
	трубчатое	1 3,2 %	—	—	—
	протяженное	—	—	—	—
II	короткое	5 16,1 %	2 6,5 %	—	—
	трубчатое	—	—	—	—
	протяженное	3 9,7 %	1 3,2 %	—	1 3,2 %
III	короткое	4 12,9 %	2 6,5 %	—	—
	трубчатое	1 3,2 %	—	1 3,2 %	—
	протяженное	2 6,5 %	4 12,9 %	—	—
IV	короткое	—	—	—	—
	трубчатое	—	—	—	—
	протяженное	—	1 3,2 %	—	—
Итого		19 61,3 %	10 32,3 %	1 3,2 %	1 3,2 %

В группе клинического сравнения оценку отдаленного периода осуществляли у 34 пациентов с положительными результатами лечения. Стабильный эффект после бужирования по струне-направителю полыми рентгенконтрастными бужами был достигнут у 18 пациентов (52,9 %). Среди больных с I степенью сужения в 1 случае (20 %) из 5 лечение проводилось семикратно с удовлетворительным результатом каждые 3–4 месяца. Половина

пациентов (8 больных (50 %) со II степенью сужения нуждалась в проведении повторных курсов бужирования, причем частота госпитализации варьировалась от 2 до 8. При III степени стеноза трое больных (21,4 %) нуждались в двукратном бужировании, один (7,1 %) – в трехкратном; у одного пациента (7,1 %) с протяженным сужением III степени при достижении удовлетворительного результата бужирования было выполнено дополнительное стентирование зоны стеноза по причине выраженной ригидности рубца. Возобновление дисфагии пациент отметил спустя 6 месяцев, удаление стента сопровождалось последующей баллонной дилатацией. В связи с низкой клинической эффективностью и дороговизной стентирования и баллонной дилатации в отношении пациента было принято решение возобновить курсы бужирования полыми рентгенконтрастными бужами, общее число которых за период наблюдения составило 11. При IV степени сужения однократный курс бужирования оказался эффективным лишь у 1 пациента (33,3 %) из 3. Двоим больным (66,7 %) с IV степенью стеноза понадобилось проведение 2 и 3 курсов бужирования (таблица 23). Среднее количество курсов лечения в группе клинического сравнения составило  $2,6 \pm 2,6$ , что оказалось в 1,7 раз больше показателя основной группы ( $p = 0,0411$ ).

Таблица 23 – Анализ отдаленных результатов лечения больных методом бужирования

Степень сужения	Количество курсов лечения, абс./%							
	1	2	3	4	5	7	8	11
I	4 11,8 %	—	—	—	—	1 2,9 %	—	—
II	8 23,5 %	2 5,9 %	1 2,9 %	1 2,9 %	1 2,9 %	1 2,9 %	2 5,9 %	—
III	5 14,7 %	3 8,8 %	1 2,9 %	—	—	—	—	1 2,9 %

Продолжение таблицы 23

Степень сужения	Количество курсов лечения, абс./%							
	1	2	3	4	5	7	8	11
IV	1 2,9 %	1 2,9 %	1 2,9 %	—	—	—	—	—
Итого	18 52,9 %	6 17,6 %	3 8,8 %	1 2,9 %	1 2,9 %	2 5,9 %	2 5,9 %	1 2,9 %

Наиболее демонстративным является анализ результатов лечения 12 пациентов основной группы постожоговых сужений, ранее получавших в качестве дилатирующего лечения традиционное бужирование полыми рентгенконтрастными бужами. Распределение по степеням сужения было следующим: 6 пациентов – со II степенью стеноза, из них двое – с протяженными процессами; 5 пациентов – с III степенью, трое из них – с протяженными сужениями; у 1 пациентки диагностировали короткую стриктуру IV степени. Оценка непосредственных результатов дилатирующего лечения осуществлялась по окончании 1 курса. Бужирование полыми рентгенконтрастными бужами в 5 (41,7 %) случаях показало хороший результат, в 3 (25 %) – удовлетворительный, в 4 (33,3 %) – неудовлетворительный. Результат применения эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой плазмы у той же группы больных оказался хорошим в 7 (58,3 %) случаях, удовлетворительным – в 4 (33,3 %), неудовлетворительным – в 1 (8,3 %). Важно отметить, что 1 пациентка (8,3 %) с короткой ригидной стриктурой IV степени была резистентна к внутрипросветному дилатирующему лечению, в связи с чем, ей была выполнена резекция пищевода с эзофагопластикой. Неудовлетворительные результаты лечения методом бужирования полыми рентгенконтрастными бужами у 1 пациента со II степенью стеноза и у 2 пациентов с III явились показанием для назначения эндоскопического лечения, продемонстрировавшего в двух случаях хороший результат и в одном – удовлетворительный (таблица 24).

Таблица 24 – Результаты комбинированного лечения пациентов с постожоговыми сужениями пищевода

Степень сужения	Результат дилатирующего лечения					
	основная группа, абс./%			группа клинического сравнения, абс./%		
	хор.	уд.	неуд.	хор.	уд.	неуд.
II	5 41,7 %	1 8,3 %	—	4 33,3 %	1 8,3 %	1 8,3 %
III	2 16,6 %	3 25 %	—	1 8,3 %	2 16,7 %	2 16,7 %
IV	—	—	1 8,3 %	—	—	1 8,3 %
Итого	7 58,3 %	4 33,3 %	1 8,3 %	5 41,7 % p = 0,3421	3 25 % p = 0,5000	4 33,3 % p = 0,1584
Метод статистической обработки: точный критерий Фишера; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.						

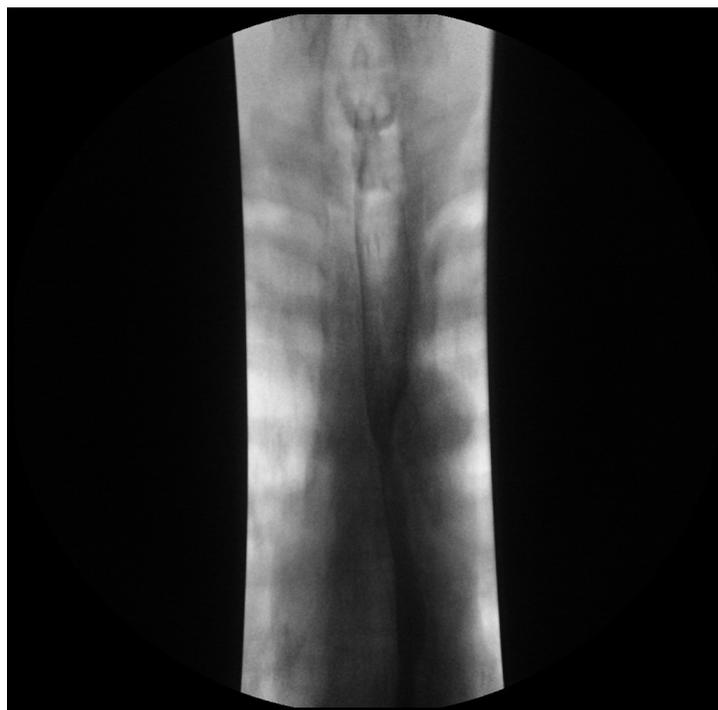
Важно отметить, что в отдаленном периоде 54,5 % пациентов (6 больных из 11) основной группы и 75 % (6 больных из 8) группы клинического сравнения с положительными результатами лечения нуждались в проведении повторного курса применяемого метода, однако, весьма показательной является разница в кратности применения эндоскопического метода по сравнению с бужированием. В основной группе из 11 случаев положительных результатов у 3 больных (27,3 %) со II степенью стеноза и у 2 (18,2 %) с III степенью стойкий лечебный эффект был достигнут после одного курса аргоноплазменной реканализации. В отношении 4 пациентов (36,4 %) с III степенью сужения эндоскопическое лечение с хорошим клиническим результатом проводилось двукратно. Один пациент (9,1 %) с III степенью трубчатого сужения с целью достижения стойкого эффекта нуждался в проведении трехкратного курса, один пациент (9,1 %) с протяженным стенозом II степени – в четырехкратном. Среднее количество курсов эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы составило

$1,9 \pm 0,9$ . Применение бужирования оказалось однократным у двоих больных (25 %) с положительным результатом из 8, однако, важно отметить, что на момент следующего рецидива дисфагии пациентам было назначено эндоскопическое лечение, показавшее положительный непосредственный и стабильный отдаленный эффекты (период наблюдения на сегодняшний день составляет 3,5 и 4,5 года). Кратность повторных курсов бужирования у пациентов с положительными исходами варьировалась от 3 до 9, в среднем составляя  $3,8 \pm 2,7$ , что в 2 раза превышает показатели основной группы ( $p = 0,0397$ ), период ремиссии нередко находился в пределах 3–4 месяцев.

В качестве примера № 1 приводим следующий клинический случай. Пациент В., 62 года (история болезни № 10407), 08.08.2011 г. поступил в отделение торакальной хирургии с жалобами на поперхивание твердой пищей. В анамнезе – в марте 2008 года, находясь в состоянии алкогольного опьянения, случайно выпил уксусную эссенцию. В октябре 2008 года поступил на лечение в отделение торакальной хирургии Краевой клинической больницы г. Читы по поводу развившейся дисфагии твердой пищей. После рентгенологической и эндоскопической верификации диагноза постожогового рубцового сужения и эрозивного эзофагита пациенту был назначен курс антеградного бужирования, непосредственный результат которого оценивали как хороший, однако, возобновление клиники дисфагии было отмечено через 1 месяц с момента окончания дилатирующего лечения. В период с октября 2008 года по ноябрь 2011 года пациент проходил 7 курсов антеградного бужирования по струне-направителю полыми рентген-контрастными бужами. За период наблюдения срок клинической ремиссии в среднем составил 4,8 месяца, максимальный межрецидивный интервал был достигнут после 3 курса бужирования по струне-проводнику и достиг 15 месяцев. К моменту следующего обращения было отмечено прогрессирование стеноза до III степени, при первоначальной II. На момент настоящего обращения период ремиссии составил 3 месяца.

При клиническом исследовании на момент настоящей госпитализации

состояние пациента оценивали как удовлетворительное, степень дисфагии по Bown соответствовала 3 баллам. Кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые розовые, влажные. Лимфатические узлы безболезненны, не увеличены. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, ясные тоны сердца. Пульс – 73 уд/мин, АД – 125/95 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный во всех отделах, участвует в дыхании. Диурез достаточный. Стул нерегулярный.



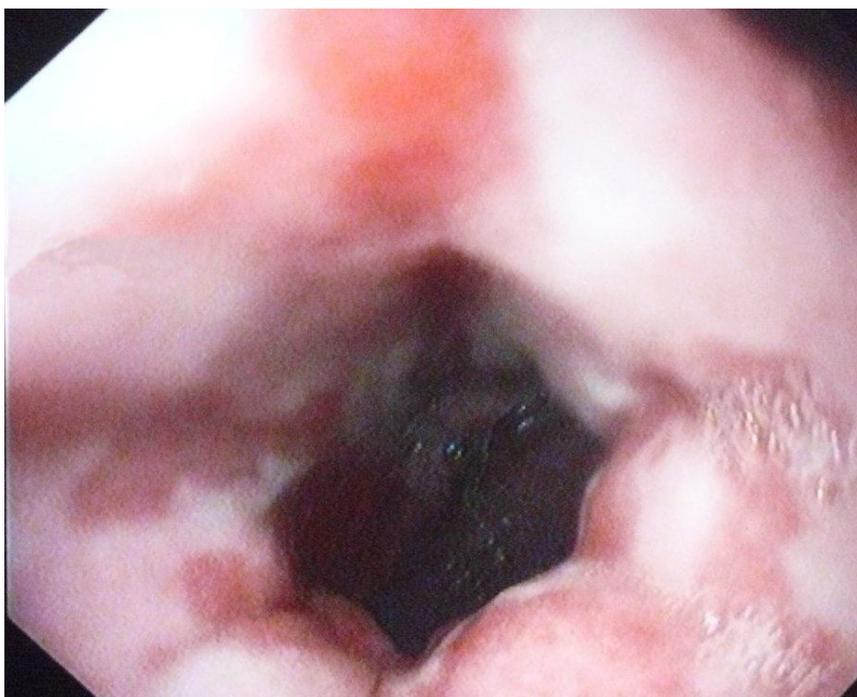
Примечание: От аортального сегмента до уровня наддиафрагмального имеется протяженное сужение просвета пищевода, соответствующее II ст.

Рисунок 3 – Рентгенограмма пищевода больного В. до лечения

Рентгенологическое исследование с водным раствором сульфата бария: Глотание не нарушено. Пищевод свободно проходим для бариевой взвеси на всем протяжении. С уровня D5 и каудально в пределах видимых отделов просвет пищевода неравномерно сужен до 0,6–0,7 см, содержит слизь в умеренном количестве. Отмечается кратковременная задержка контраста над сужением. Вышележащие отделы умеренно расширены. Кардия смыкается, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) не выявлено. Рентгенологическое

заключение: рубцовое сужение пищевода (рисунок 3).

Фиброэзофагогастродуоденоскопия: вход в пищевод свободный, в просвете слизь. На 32 см имеется циркулярное сужение просвета до 0,7 см, слизистая пищевода на этом уровне эрозирована, с налетом фибрина, контактно кровоточит, складки ее отечные. Перистальтическая волна не прослеживается. Гастроскоп диаметром 0,6 см проведен в желудок. Слизистая последнего с очаговой гиперемией, на всем протяжении – внутрислизистые кровоизлияния. Привратник округлой формы, проходим. Луковица 12/к деформирована. На передней стенке старый линейный рубец. Эндоскопическое заключение: Рубцовый стеноз пищевода II степени. Эрозивный эзофагит. Очаговый гастрит с геморрагическим компонентом. Рубцовая деформация луковицы 12п/к (рисунок 4).

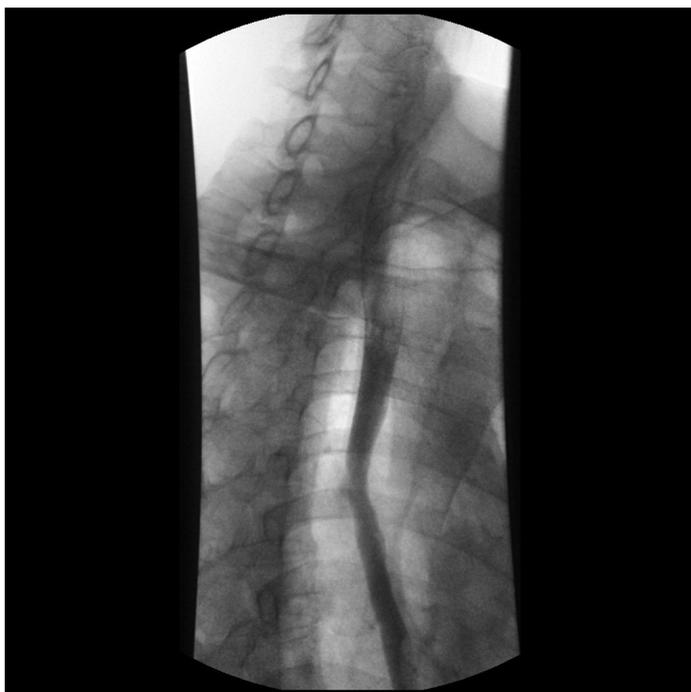


Примечание: На уровне 32 см просвет пищевода циркулярно сужен до 0,7 см на протяжении 6–8 см, проходим для гастроскопа диаметром 0,6 см. Слизистая уровня сужения, предстенотических и постстенотических отделов отечная с обширными эрозиями под фибрином, при контакте с аппаратом отмечается кровоточивость.

Рисунок 4 – Эндофото больного В. до лечения.

Таким образом, у пациента было диагностировано постожоговое протяженное рубцовое сужение двойной локализации (средняя и нижняя трети) II степени, субтотальный эрозивный эзофагит. Эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы с одновременным бужированием телом аппарата проводили ежедневно в течение семи дней. После проведения второго сеанса отмечена дилатация зоны стеноза до 10 мм за счет стихания воспалительного процесса (отек складок значительно уменьшился, эрозии с элементами эпителизации по периферии), гастроскоп диаметром 0,9 см удалось провести в желудок. Максимальная дилатация зоны стеноза с полной эпителизацией эрозий была достигнута после проведения пятого сеанса воздействия аргоновой плазмы – через зону сужения удалось провести гастроскоп диаметром 1,2 см. По окончании седьмого сеанса лечения отмечали стойкую дилатацию сужения, визуализировали розовую слизистую по всем отделам пищевода. Длительность лечения составила 8 койко-дней.

Данные контрольного рентгенологического исследования: Акт глотания не нарушен. Контуры пищевода ровные. Пассаж жидкой бариевой взвеси по пищеводу свободный, без задержки (рисунок 5).



Примечание: Пищевод свободно проходим на всем протяжении. Контуры его ровные. Задержка контраста не отмечена.

#### Рисунок 5 – Рентгенограмма больного В. после лечения

Данные контрольной эзофагоскопии: пищевод свободно проходим для гастроскопа диаметром 12 мм, в просвете содержит небольшое количество слизи. Слизистая оболочка на всем протяжении розовая (рисунок 6).



Примечание: Пищевод свободно проходим на всем протяжении. Слизистая оболочка во всех отделах розовая.

Рисунок 6 – Эндофото пищевода больного В. после лечения

Результат проведенного лечения оценили как хороший. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии и поставлен на диспансерный учет в поликлинику по месту жительства. Рецидивов дисфагии не возникало. Клиническая ремиссия на сегодняшний день составляет 4 года.

Данный клинический пример наглядно продемонстрировал явные преимущества эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы перед методом бужирования: за один курс лечения была достигнута стойкая дилатация зоны протяженного постожогового сужения с полным купированием клиники дисфагии. Важно отметить, что наряду с реканализирующим действием аргоновая плазма обладает выраженным противовоспалительным эффектом, позволяющим предотвратить поддержание и прогрессирование патологического рубцевания в пищеводной стенке. Кроме того, немаловажную роль в сужении просвета пищевода играет нарастающий отек слизистой, обусловленный хроническим продуктивным воспалением и препятствующий формированию

нормальной перистальтической волны.

### 3.2 Пептические сужения пищевода

В группах наблюдения находилось 24 пациента с пептическими рубцовыми сужениями. В отношении 17 больных применяли эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы, у 7 – бужирование по струне-направителю полыми рентгенконтрастными бужами.

У пациентов основной группы хороший клинический результат был отмечен в 10 случаях (58,8 %) наблюдения из 17, удовлетворительный – в 2 (11,8 %), неудовлетворительный – в 5 (29,4 %) (таблица 25).

Таблица 25 – Результаты эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы у больных с пептическими сужениями пищевода

Степень сужения	Результат лечения, абс./%		
	хороший	удовлетвори- тельный	неудовлетвори- тельный
II	8 47 %	1 5,9 %	2 11,8 %
III	2 11,8 %	1 5,9 %	3 17,6 %
Итого	10 58,8 %	2 11,8 %	5 29,4 %

В преобладающем большинстве группу хороших клинических исходов составили пациенты со II степенью стеноза (8 пациентов из 11 – 72,7 %), причем 3 больных (27,3 %) – с проведенным ранее оперативным лечением по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; в одном случае (9,1 %) аргоноплазменная реканализация выступила в качестве подготовительного этапа перед лапароскопической эзофагофундопликацией по Toupet – достигнута дилатация зоны стеноза и купированы явления эрозивного эзофагита. Один

пациент из 11 (9,1 %) со II степенью стеноза и один из 6 (16,7 %) с III были выписаны из стационара с дилатацией сужения от 10 до 12 мм и полным исчезновением клиники поперхивания – удовлетворительный результат. В одном случае из 6 у пациента с сужением III степени (16,7 %) на предоперационном этапе было проведено 2 сеанса эндоскопической аргоноплазменной дилатации с достижением расширения зоны стеноза до 10 мм, однако, при контрольной эзофагоскопии на 12 сутки с момента оперативного лечения выявлено прогрессирование стеноза до III степени. В качестве одной из причин рестеноза рассматривали технические погрешности оперативной техники и вероятное нарушение пациентом врачебных рекомендаций, однако, несмотря на сочетание влияющих факторов, результат лечения был оценен как неудовлетворительный. У двоих женщин со II (9,1 %) и III (16,7 %) степенями пептического стеноза результат эндоскопического лечения был оценен как неудовлетворительный, однако, важно отметить, что за специализированным лечением обе пациентки обратились спустя 10–12 месяцев с момента появления клиники дисфагии. У всех пациентов с положительными исходами лечения период с момента появления первых симптомов дисфагии до начала дилатирующего лечения не превышал 5 месяцев. Также неудовлетворительный эффект был зарегистрирован у двоих больных (33,3 %) из 6 с III степенью эзофагеального стеноза: в одном случае (16,7 %) причиной явилась ригидность трубчатого стеноза, во втором (16,7 %) – появление выраженного болевого синдрома при попытке бужирования зоны стеноза телом аппарата, в связи с чем от дальнейшего лечения пациент отказался.

При первичной эзофагоскопии у 9 пациентов (52,9 %) из 17 с рубцовым сужением пищевода пептической этиологии были выявлены явления эрозивного эзофагита, в 6 случаях (35,3 %) сопровождающиеся контактной кровоточивостью (таблица 26). По окончании лечения методом аргоноплазменной реканализации при контрольной эзофагоскопии в 8 случаях (89,1 %) из 9 отмечали полную эпителизацию эрозий и купирование воспалительных изменений слизистой. У одного пациента (5,9 %) с сужением III степени и хорошим результатом лечения сохранялись слабо выраженные признаки эзофагита – нежный налет фибрина

(таблица 26).

Таблица 26 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших эндоскопическое лечение

Степень сужения	До лечения, абс./%		По окончании лечения, абс./%	
	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость	эрозивный эзофагит	контактная кровотоочивость
II	6 35,3 %	3 17,6 %	—	—
III	3 17,6 %	3 17,6 %	1 5,9 %	—
Итого	9 52,9 %	6 35,3 %	1 5,9 % p = 0,0033	— p = 0,0092
Методы статистической обработки: точный критерий Фишера; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.				

В качестве контроля использовали результаты лечения 7 пациентов из группы клинического сравнения. Хороший результат бужирования был достигнут в 2 случаях (28,6 %), однако в одном из них (50 %) дилатация зоны сужения IV степени бужом 40 калибра осложнилась массивным пищеводным кровотечением. Показатель оказался на 30 % ниже данных основной группы (p = 0,1854) (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты бужирования у больных с пептическими сужениями пищевода

Степень сужения	Результат лечения, абс./%		
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
I	1 14,2 %	—	—
II	1 14,2 %	1 14,2 %	—
III	—	—	2 28,6 %
IV	—	2 28,6 %	—
Итого	5 28,6 %	3 42,8 %	2 28,6 %

Удовлетворительным лечение оказалось у 3 больных (42,8 %) – на 30 % чаще, чем при эндоскопическом лечении ( $p = 0,1265$ ). Неудовлетворительный исход бужирования соответствовал показателям аргоноплазменной реканализации и был отмечен у двоих больных (28,6 %) с III степенью ригидного стеноза ( $p = 0,6820$ ). В отношении одного пациента с эзофагофундопликацией по Touret в анамнезе бужирование проводилось вторым этапом после баллонной дилатации, оказавшейся неэффективной. Во втором случае (14,3 %) неудовлетворительный результат бужирования был обусловлен наличием протяженного ригидного сужения и выраженностью пептического эзофагита (таблица 27). Обоим пациентам была выполнена резекция пищевода с пластикой желудочной трубкой.

У 2 больных (28,6 %) из 7 с пептическими стриктурами II и III степени при первичной эзофагоскопии были выявлены признаки эрозивного эзофагита, явления которого сохранялись на момент выписки (таблица 28).

Таблица 28 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших лечение методом бужирования

Степень сужения	До лечения		По окончании лечения	
	эрозивный эзофагит абс./%	контактная кровоточивость абс./%	эрозивный эзофагит абс./%	контактная кровоточивость абс./%
II	1 14,3 %	1 14,3 %	1 14,3 %	1 14,3 %
III	1 14,3 %	1 14,3 %	1 14,3 %	1 14,3 %
Итого	2 28,6 %	2 28,6 %	2 28,6 % p = 0,7203	2 28,6 % p = 0,7203
Методы статистической обработки: точный критерий Фишера; p – уровень значимости различий показателей в основной группе и группе клинического сравнения.				

В основной группе наблюдения у 9 пациентов (75 %) из 12 с хорошими непосредственными результатами эндоскопическое лечение проводилось однократно со стойким отдаленным эффектом. Повторное лечение с хорошим результатом было применено в отношении 3 больных (25 %). Период наблюдения на сегодняшний день составляет от 2 до 4 лет. Среднее количество курсов составило  $1,2 \pm 0,4$  (таблица 29).

Таблица 29 – Анализ отдаленного периода наблюдения у пациентов после эндоскопической аргоноплазменной реканализации

Степень сужения	Количество курсов лечения, абс./%	
	1 курс	2 курса
II	5 41,7 %	2 16,7 %
III	4 33,3 %	1 8,3 %
Итого	9 75 %	3 25 %

В группе клинического сравнения 1 курс лечения методом бужирования получали 2 женщины (40 %) из 5 с I и IV степенями стеноза, однако, причина однократности заключалась в том, что в качестве метода выбора при возобновлении клиники дисфагии стало эндоскопическое лечение методом аргоноплазменной реканализации. Кроме того, пациентка, получавшая бужирование по поводу пептического стеноза I степени, в основную группу попала с сужением, прогрессирование которого достигло III степени. Результат ее лечения в основной группе был хорошим. В случае второй женщины, с сужением IV степени, исход аргоноплазменной реканализации оказался неудовлетворительным, а вновь назначенное бужирование сопровождалось массивным пищеводным кровотечением. Неэффективность внутрипросветного лечения явилась показанием к выполнению резекции пищевода с пластикой желудочной трубкой. Троице пациентам (60 %) с сужениями III и IV степени бужирование проводилось двукратно с достижением стойкого эффекта, период ремиссии с момента последней госпитализации составляет от 1,5 до 1,9 года (таблица 30). Среднее количество курсов составило  $1,6 \pm 0,5$ , превысив показатель основной группы на 33 % ( $p = 0,2054$ ).

Таблица 30 – Анализ отдаленных результатов бужирования у пациентов с пептическими сужениями

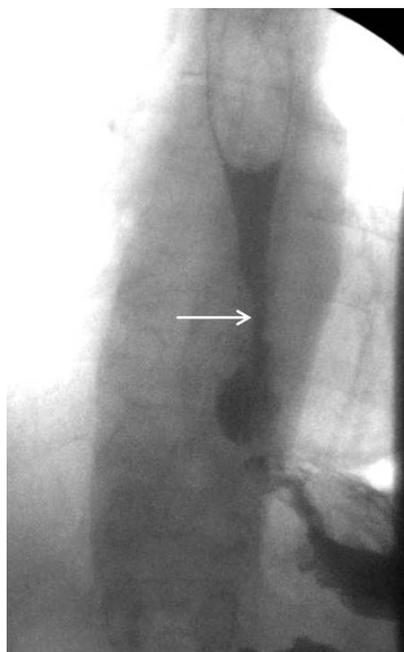
Степень сужения	Количество курсов лечения, абс./%	
	1 курс	2 курса
I	1 20 %	—
II	—	2 40 %
IV	1 20 %	1 20 %
Итого	2 40 %	3 60 %

В качестве примера № 2 приводим следующий клинический случай. Пациент К., 59 лет, история болезни № 7645, 09.04.2012 г. поступил в отделение торакальной хирургии с жалобами на трудности при глотании жидкости, боли за грудиной жгучего характера, возникающие при попытке глотания, периодическую рвоту только что съеденной пищей, слюнотечение, потерю в весе. В анамнезе – с 2010 года начал отмечать первые эпизоды поперхивания, усилившиеся на фоне злоупотребления алкоголем. По данному поводу получал консервативное симптоматическое лечение по месту жительства. После выписки самостоятельно принимал спазмолитические препараты и блокаторы протонной помпы – без эффекта. На протяжении последних трех недель отмечал значительное нарастание проявлений дисфагии и ухудшение общего соматического состояния.

При клиническом исследовании на момент настоящей госпитализации состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести, выраженность дисфагии по Bown соответствовала 4 баллам. Кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые розовые, влажные, на языке имеется белый налет. Лимфатические узлы безболезненны, не увеличены. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, ясные тоны сердца. Пульс – 71 уд/мин,

АД – 130/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, участвует в дыхании. Диурез достаточный. Стул нерегулярный.

Рентгенологическое исследование с водным раствором сульфата бария: Акт глотания не нарушен, пищевод проходим для водной взвеси контрастного вещества, в нижней трети пищевода на уровне Th10 определяется сужение просвета до 0,3–0,4 см протяженностью 1,5 см. Супрастенотическое расширение – до 3 см. Кардия на вдохе смыкается недостаточно. Желудок обычной формы, расположение обычное. Складки слизистой извитые. Перистальтика средней глубины. Эвакуация своевременная, порционная. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, с четкими ровными контурами. Подкова не развернута. В положении Тренделенбурга определяется скользящая аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Рентгенологическое заключение: рубцовое сужение нижней трети пищевода (рисунок 7).



Примечание: В нижней трети пищевода имеется сужение просвета до 0,3–0,4 см протяженностью до 1,5 см.

Рисунок 7 – Рентгенограмма пациента К. до лечения

Фиброэзофагогастродуоденоскопия: вход в пищевод свободный, в просвете обилие белой пенистой слизи. На 40 см от резцов просвет циркулярно сужен до 0,4 см, с налетом фибрина, непроходим для гастроскопа диаметром 0,6 см. Слизистая проксимальнее сужения отечна, эрозивована, контактно кровоточит (рисунки 8 и 9).



Примечание: На уровне нижней трети пищевода визуализируется циркулярный стеноз до 0,3 см, слизистая выше отечна, эрозивована.

Рисунок 8 – Эндофото пациента К.



Примечание: При проведении первого сеанса эндоскопического лечения аргоновой плазмой.

Рисунок 9 – Эндофото пациента К.

Таким образом, у пациента К. было диагностировано рубцовое сужение III степени с локализацией в нижней трети пищевода, обусловленное хроническим пептическим рефлюкс-эзофагитом и фиксированной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы с одновременным бужированием зоны сужения телом аппарата проводили ежедневно в течение восьми дней. После проведения первого сеанса пациент начал принимать жидкость. После пятого сеанса отмечена дилатация зоны стеноза до 7–8 мм, гастроскоп диаметром 0,6 см удалось провести в желудок. Максимальная реканализация зоны стеноза с полной эпителизацией эрозий была достигнута после проведения шестого сеанса воздействия аргоновой плазмой. По окончании восьмого сеанса лечения отмечали стойкую реканализацию сужения до 12 мм, визуализировали розовую слизистую по всем отделам пищевода. Длительность лечения составила 11 койко-дней.

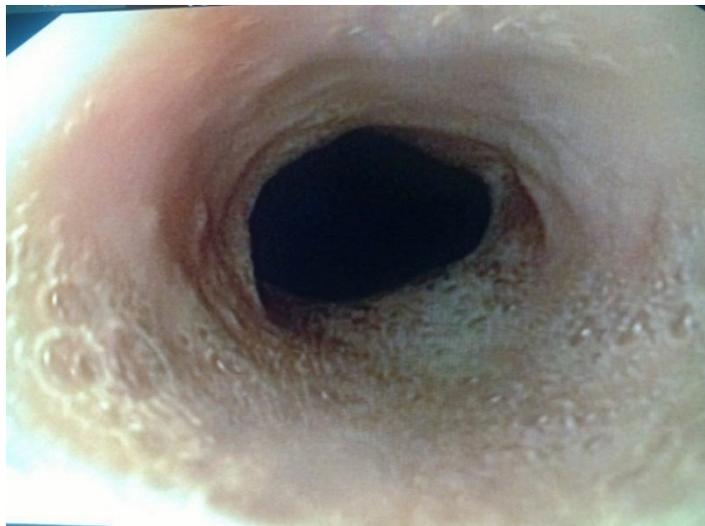
Данные контрольного рентгенологического исследования: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для жидкой бариевой взвеси, контуры его ровные (рисунок 10).



Примечание: Пищевод свободно проходим на всем протяжении. Задержки контраста не отмечено.

Рисунок 10 – Рентгенограмма пациента К. после лечения

Данные контрольной эзофагоскопии: пищевод свободно проходим для гастроскопа диаметром 12 мм, в просвете содержит небольшое количество слизи. Слизистая оболочка на всем протяжении розовая (рисунок 11).



Примечание: Просвет пищевода на всем протяжении свободно проходим для гастроскопа диаметром 12 мм, слизистая во всех отделах розовая.

Рисунок 11 – Эндофото пациента К. после лечения

Результат проведенного лечения оценили как хороший. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии и поставлен на диспансерный учет в поликлинику по месту жительства и с рекомендациями проведения антирефлюксного оперативного пособия. Рецидивов дисфагии не возникало. В декабре 2013 г. пациенту К. была выполнена лапароскопическая эзофагофундопликация. Клиническая ремиссия на сегодняшний день составляет 3 года 10 месяцев.

Таким образом, аргоноплазменная реканализация выступает достойной альтернативой ведущему на сегодняшний день методу внутрипросветного лечения больных с рубцовыми сужениями пищевода постожоговой и пептической этиологии – бужированию. Максимальная клиническая эффективность выявлена при непротяженных постожоговых и пептических сужениях. Ключевыми

преимуществами разработанного метода являются простота выполнения, высокая эффективность, отсутствие осложнений, выраженный противовоспалительный эффект и увеличение длительности клинической ремиссии. Применение аргоноплазменной реканализации позволило на 48 % улучшить хороший непосредственный результат лечения больных с рубцовыми стенозами пищевода, в 2,2 раза сократить кратность курсов и в 1,4 раза увеличить средний безрецидивный период.

## ГЛАВА 4 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗА ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ

Морфологическое исследование биоптатов больных с рубцовыми сужениями пищевода осуществляли до и после эндоскопической аргоноплазменной реканализации. С целью сравнительной оценки использовали результаты морфологического исследования биоптатов пищевода условно здоровых лиц.

Характеристика биоптатов слизистой нижней трети пищевода группы клинического сравнения № 2.

Макроскопически биоптаты представляли собой фрагменты ткани размером порядка  $0,2 \times 0,1 \times 0,1$  см, серо-белого цвета, с четко различимой слизистой частью. При гистологическом исследовании строение всех биоптатов однотипное: слизистая оболочка пищевода, представленная многослойным плоским эпителием, содержала порядка 22–30 слоев клеток, общей толщиной около 0,5–0,8 мм, с четко выраженной стратификацией. Поверхностные отделы слизистой представлены дистрофически измененными клетками, с признаками отторжения, кариопикнозом, кариорексисом и плазмолизисом. В ряде случаев фиксировалась тенденция к накоплению в цитоплазме единичных, практически десквамированных эпителиоцитов, обильного эозинофильного субстрата – рогового вещества (кератогиалина). Глубина задействованных слоев достигала 5–7 клеток. Подлежащие слои слизистой построены из однотипных по размеру и морфологии чешуйчатых эпителиоцитов, составляющих порядка 15–20 слоев выстилки. На базальный слой из шиповатых и резервных эпителиоцитов приходилось от 3 до 8 слоев. Граница перехода шиповатого и чешуйчатого слоев дифференцировалась уверенно на всем протяжении слизистой оболочки изученных биоптатов. Базальная мембрана, представляющая собой границу перехода «эпителиальная оболочка – подлежащая соединительнотканная пластинка», была четкой и ровной. Митотическая активность клеток базальной зоны была относительно невелика. Количество митозов колебалось от 1/320 до

1/500 клеток, причем абсолютно все встречаемые клетки с признаками деления локализовались исключительно в базальной зоне, т. е. нижней 1/4 эпителиальной выстилки. Подслизистая оболочка – слой, построенный из рыхлой соединительной ткани, богато васкуляризирован и иннервирован. В двух случаях было отмечено наличие элементов кардиальных желез. Последние построены из клеток с морфологией покровно-ямочного эпителия аналогичного кардиальным железам желудка.

Другими клеточными элементами, присутствующими в биоптатах, явились клетки микрофагального пула – нейтрофилы. Данные лейкоциты были представлены в единичных количествах, расположены диффузно, преимущественно в поверхностных отделах слизистой. Частота их встречаемости не превышала 1 клетки на 10–14 полей зрения ( $\times 400$ ) или  $(0,1 \pm 0,015)$  клеток на 10 полей зрения (рисунки 12 и 13).

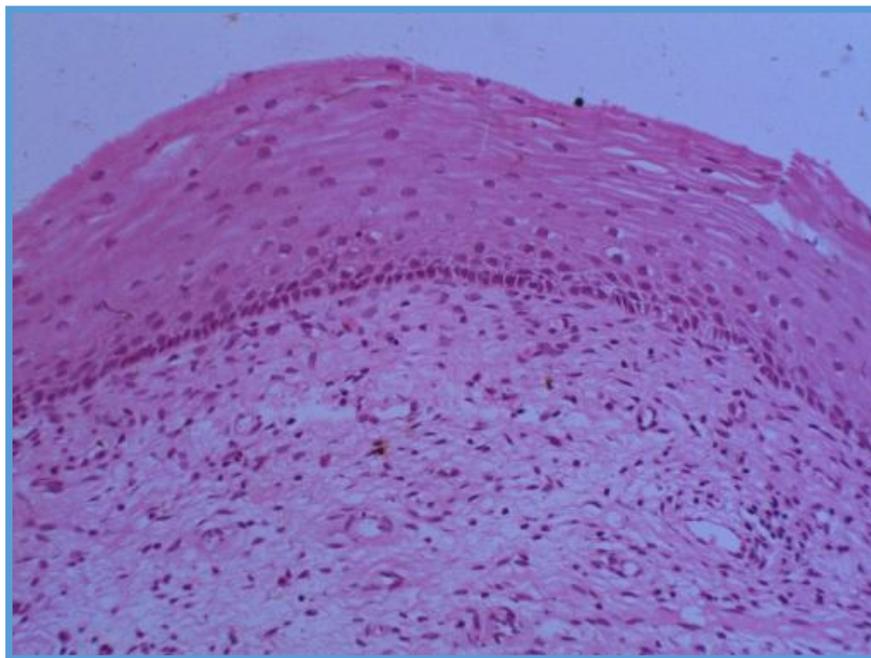


Рисунок 12 – Биоптат слизистой нижней трети пищевода группы клинического сравнения № 2. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

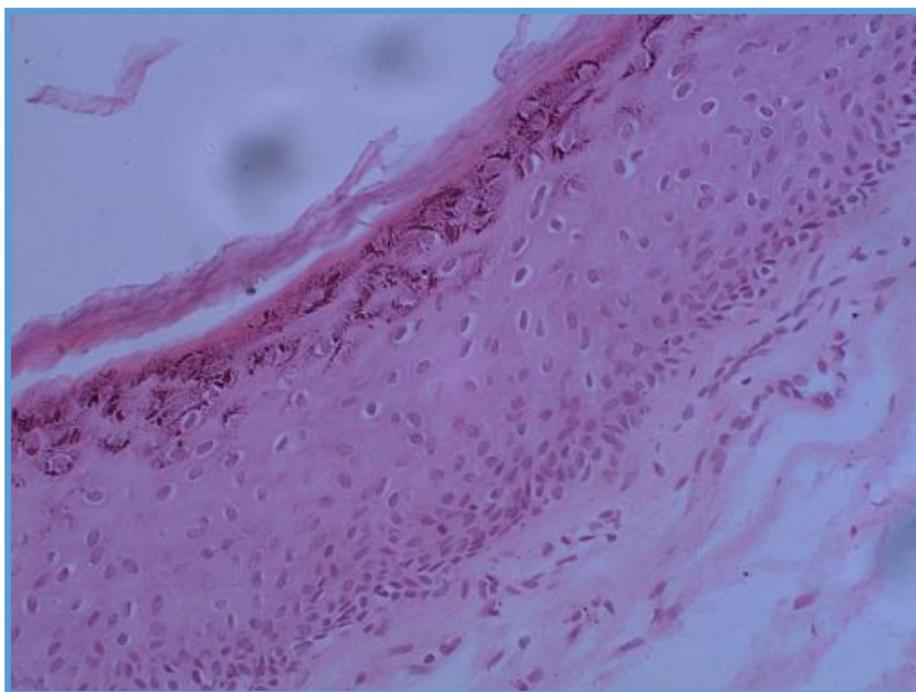


Рисунок 13 – Биоптат слизистой нижней трети пищевода группы клинического сравнения № 2. Эффект накопления кератогиалина в отторгаемых поверхностных клетках. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

Характеристика биоптатов слизистой нижней трети пищевода основной группы до лечения.

Полученные биоптаты представляли собой фрагменты ткани размером порядка  $0,2 \times 0,1 \times 0,1$  см, с окраской в цветовой гамме от темного серо-белого до светло-бежевого цвета. В ряде случаев отмечали умеренную пестроту окраски за счет мелкоочаговых (точечных) кровоизлияний.

Патоморфологическая картина, полученная при исследовании биоптатов больных с постожоговыми рубцовыми сужениями, взятых до начала аргоноплазменной реканализации являлась отражением хронического неспецифического продуктивного воспалительного процесса с резким, очень грубым фиброзом стромы, особенно подслизистой зоны, и формированием рубцов.

В деформированной эпителиальной пластинке слизистой фиксировали явления резкого акантоза и гипер-, паракератоза поверхностных слоев, их

«вакуольную дистрофию», множественные мелкофокальные зоны умеренного нарушения стратификации (рисунок 15). Местами степень выраженности акантоза и пролиферации настолько высока, что имитирует инвазивный рост в подслизистую зону. При оценке высоты слизистой обнаружили, что количество слоев многослойного плоского эпителия колебалось в диапазоне от 85 до 320 (при норме для слизистой дистального отдела пищевода порядка 20–25 слоев), а толщина эпителиального массива достигала 1,1–1,8 мм. Количество дегенеративно измененных, отторгающихся поверхностных слоев колебалось в диапазоне от 21 до 85. Подлежащие чешуйчатые и шиповатые слои слизистой были сформированы из эпителиоцитов умеренно увеличенных размеров, зачастую несущих признаки белковой дистрофии в виде накопления множественных пылевидных и мелкокомковатых слабо базофильных интрацитоплазматических включений, появлением ядер с «грубым» хроматином. Граница перехода в шиповатый слой не дифференцировалась. Высота базального пласта, резко увеличенного за счет явлений яркой пролиферации, достигала 12–30 слоев (до 0,6 мм). Клетки этого слоя характеризовались высокой, но неравномерной митотической активностью – от 0–2 до 4–5 митозов в поле зрения ( $\times 400$ ). Базальный гиперреактивный слой, за счет очаговой пролиферации, формировал папиллярно-подобные участки с вертикальным вектором роста, при этом базальная мембрана приобретала волнисто-зубчатый вид, а также наблюдали клетки базального слоя в поверхностных отделах слизистой.

Митотическая активность клеток базальной зоны была резко повышена, но неодинакова даже в пределах одного биоптата. Количество митозов колебалось от 3/100 до 11/100 клеток. Максимум митозов обычно наблюдали в зонах с выраженным акантозом и в характерных папиллярных формированиях эпителия, имитирующих псевдоинвазию в подслизистую пластинку пищевода (рисунки 14, 16 и 18). Значительная часть биоптатов характеризовалась наличием эрозивных дефектов (в 25 случаях) с типичными морфологическими изменениями – преимущественно поверхностными дефектами слизистого пласта, прикрытого фибрином с примесью нейтрофилов, выраженными дистрофическими и

регенераторно-пролиферативными изменениями эпителия в его дне (рисунок 17). Также в двух случаях были обнаружены поля грануляционной ткани. Подлежащая подслизистая основа характеризовалась выраженным фиброзом, циркуляторными нарушениями и наличием неравномерно густого воспалительного инфильтрата. Так, при окраске пикрофуксином по Ван-Гизону, определялось обилие зрелой фиброзной ткани в виде хаотичного разрастания соединительнотканых пучков. В отдельных полях зрения наблюдали выраженное накопление коллагена наряду с сокращением числа сосудов – формирование рубцов (рисунок 19). Воспалительный инфильтрат носил диффузно-очаговый характер, по клеточному составу – в собственно слизистой оболочке имел преимущественно нейтрофильный характер, а в подлежащей фиброзно-мышечной – лимфоцитарно-плазмоцитарно-гистиоцитарный. В 100 % случаев (15 пациентов) отмечали зоны скопления лимфоцитарно-плазмоцитарных элементов в расширенном и фиброзированном подслизистом пространстве с формированием фолликулоподобных формаций. Нередко максимум клеток воспалительного ряда с формированием муфтоподобных скоплений наблюдали в субэпителиальной зоне и периваскулярных пространствах (рисунок 20).

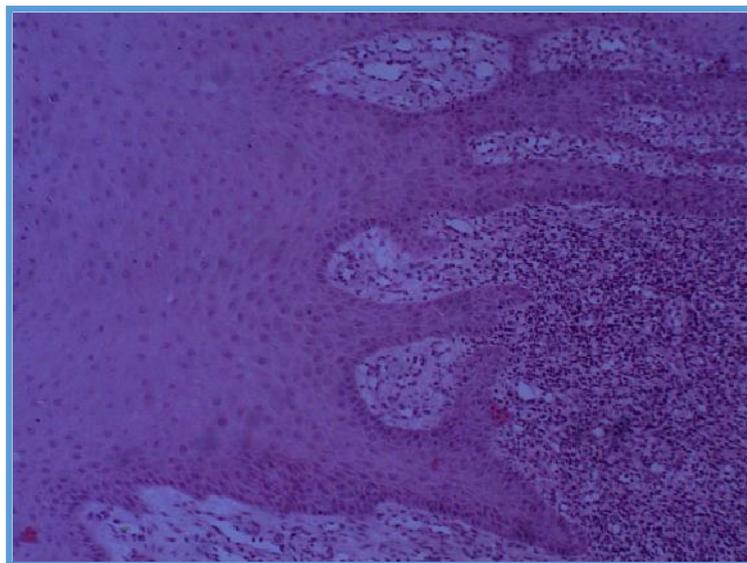


Рисунок 14 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры, с резким акантозом, пролиферацией базальных элементов, выраженным продуктивным воспалением в строме. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 100$

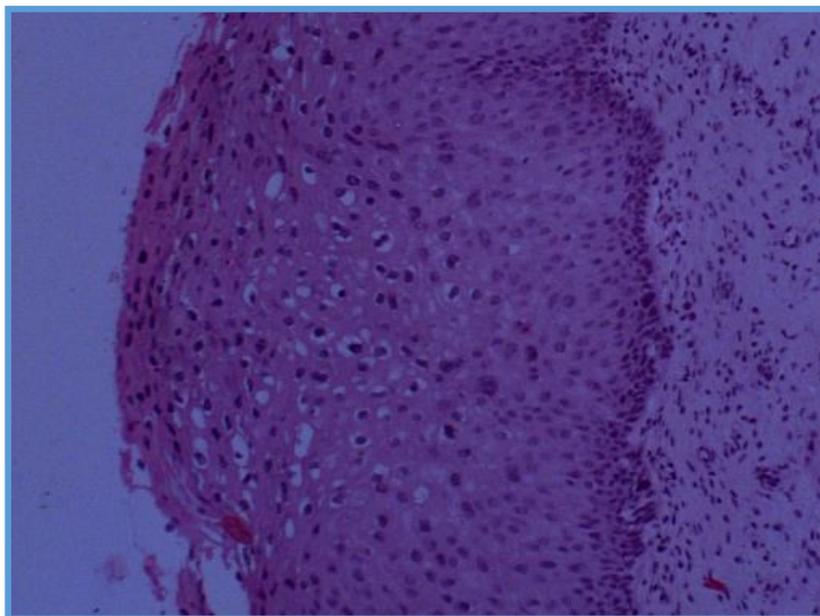


Рисунок 15 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с вакуольной дистрофией эпителиоцитов поверхностных слоев. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

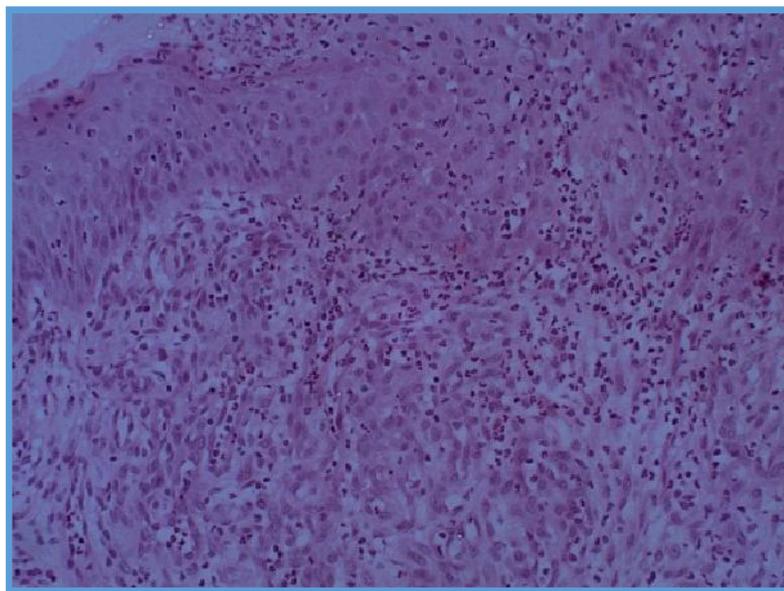


Рисунок 16 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры, с резким акантозом, гиперактивностью и пролиферацией базальных элементов, накоплением лимфоцитарно-гистиоцитарного воспалительного инфильтрата в строме.  
Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

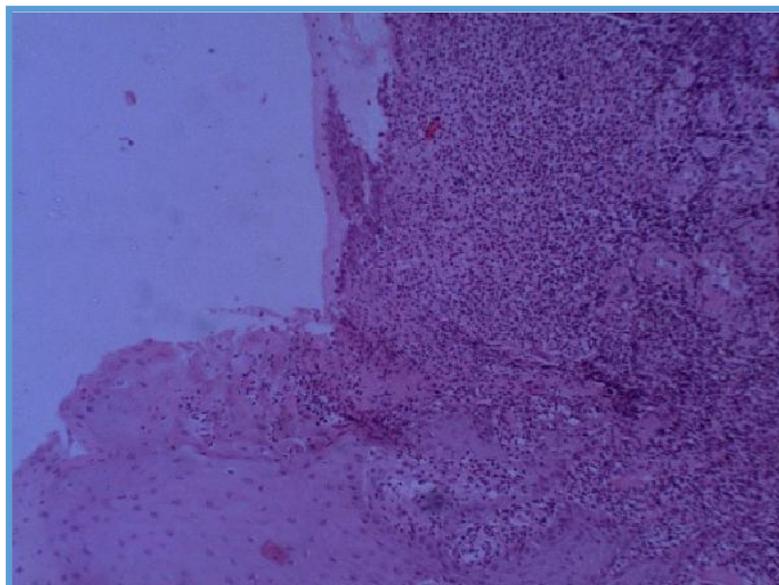


Рисунок 17 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с глубоким эрозивным дефектом частично прикрытым фибрином с нейтрофильной и эритроцитарной примесью, воспалительным инфильтратом в его краях и дне.

Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 100$

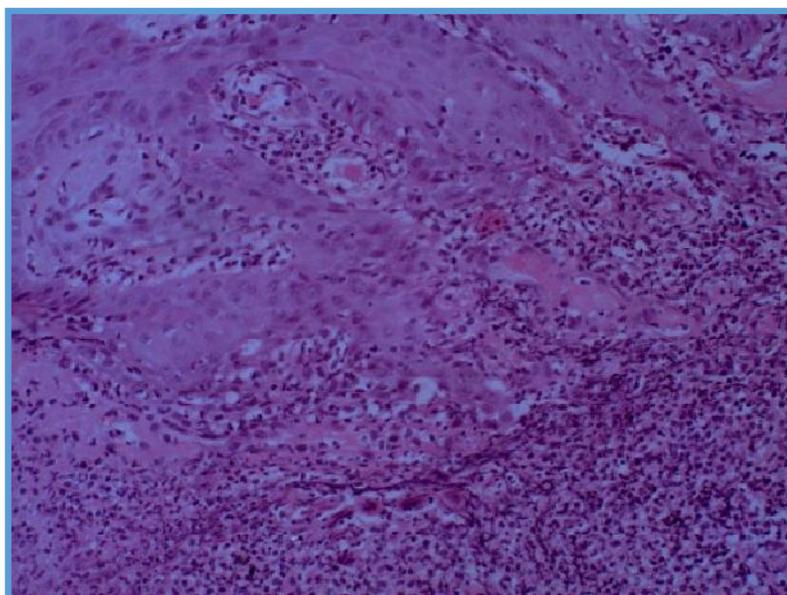


Рисунок 18 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с выраженной пролиферацией, высокой митотической активностью базальных элементов эпителиальной выстилки. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

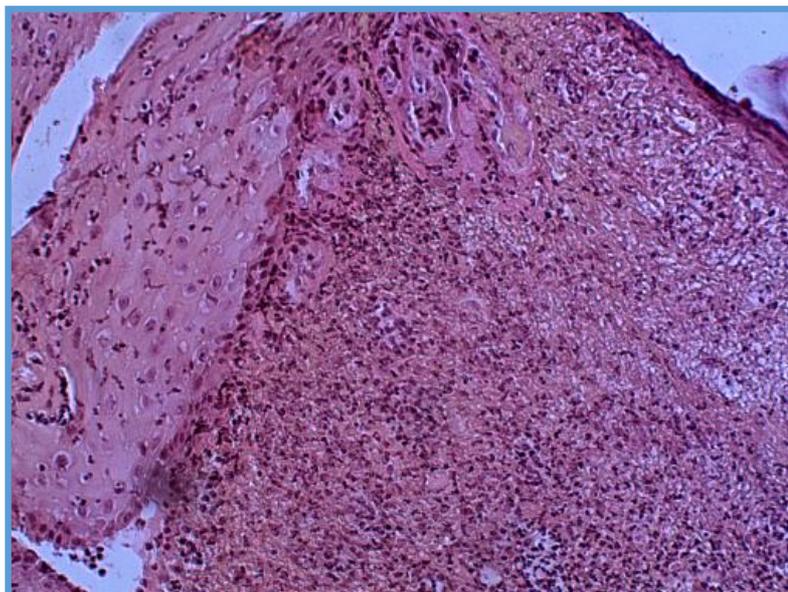


Рисунок 19 – Биоптат пищевода зоны стриктуры с выраженным продуктивным воспалением и фиброзом стромы. Окр. пикрофуксином по Ван-Гизону,  $\times 100$

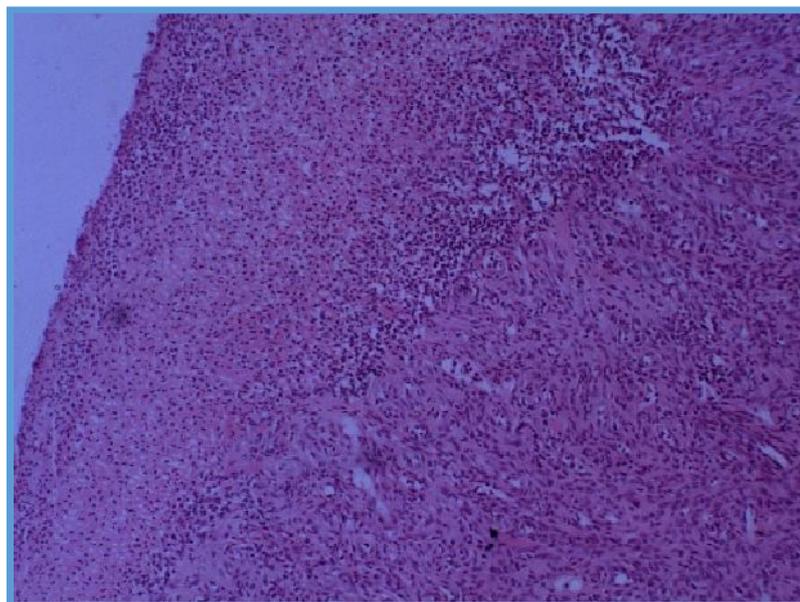


Рисунок 20 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с выраженным продуктивным воспалением, замещением эпителиального пласта новообразованной грануляционной тканью и фиброзом стромы. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 100$

Характеристика биоптатов слизистой нижней трети пищевода основной группы после аргоноплазменной реканализации.

Полученные биоптаты при макроскопическом исследовании представляли собой фрагменты ткани размером порядка  $0,2 \times 0,1 \times 0,1$  см бледно-серого цвета, более чем в половине случаев с удовлетворительно различной слизистой частью.

При гистологическом исследовании биоптатов, полученных по окончании курса эндоскопического лечения, зафиксировали равномерное снижение и нормализацию высоты слизистой от 1 980 (1 550; 2 450) мкм до 674 (502; 839) мкм ( $p = 0,0009$ ). Одновременно с этим наблюдали уменьшение количества слоев клеток слизистой с 238 (147; 346) до 59 (33; 79) с удовлетворительной стратификацией ( $p = 0,0006$ ) (таблица 31). Характерной особенностью явилось резкое уменьшение количества поверхностных слоев с тяжелыми дегенеративными изменениями и тенденцией к десквамации; также наблюдали снижение высоты и «нормализацию» базального слоя и приближения его к значениям физиологической нормы. После проведенного лечения высота базального слоя уменьшалась с 610 (401; 839) мкм до 91 (65; 123) мкм ( $p = 0,0006$ ), при этом количество слоев клеток сокращалось в 2,3 раза. При морфометрии площади субэпителиального склероза биоптатов до и после лечения выявили сокращение показателя с 37,2 (30,5; 53,8) % до 7,1 (3,9; 9,1) % ( $p = 0,0006$ ). Кроме того, отмечена выраженная тенденция к уменьшению количества клеток воспаления в слизистой и подслизистой слоях в 7,2 и 5,5 раза соответственно (см. таблицу 31). В подавляющем большинстве случаев удавалось четко дифференцировать границу перехода шиповатого и чешуйчатого слоев, а базальная мембрана была четкой и умеренно ровной. Митотическая активность эпителия приближалась к показателям группы контроля и колебалась от 1/300 до 5/300 клеток.

В подслизистой пластинке резко сокращался объем воспалительного инфильтрата, количество и величина лимфоцитарных фолликулоподобных скоплений наряду с резким сокращением общего числа пролиферирующих фибробластов и зрелых фиброцитов (рисунки 21 и 22). При окраске пикрофуксином по Ван-Гизону наблюдалось умеренное уменьшение объема соединительной ткани (рисунок 23).

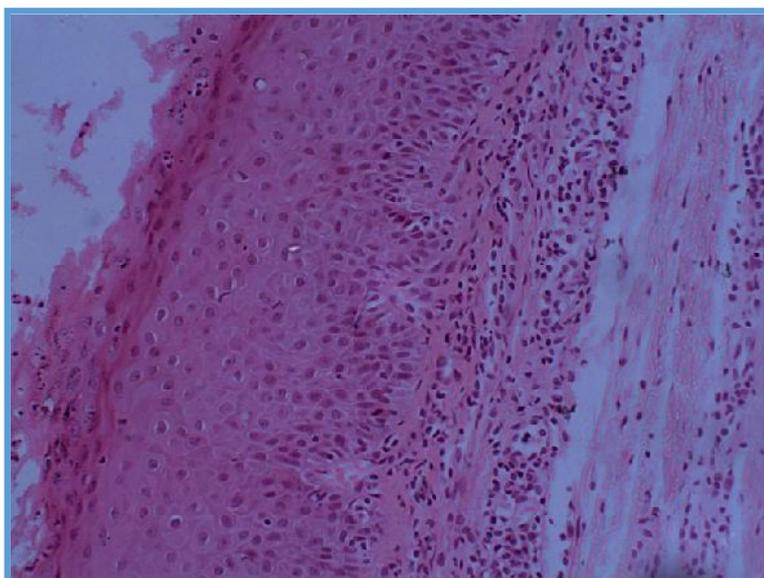


Рисунок 21 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта.

Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

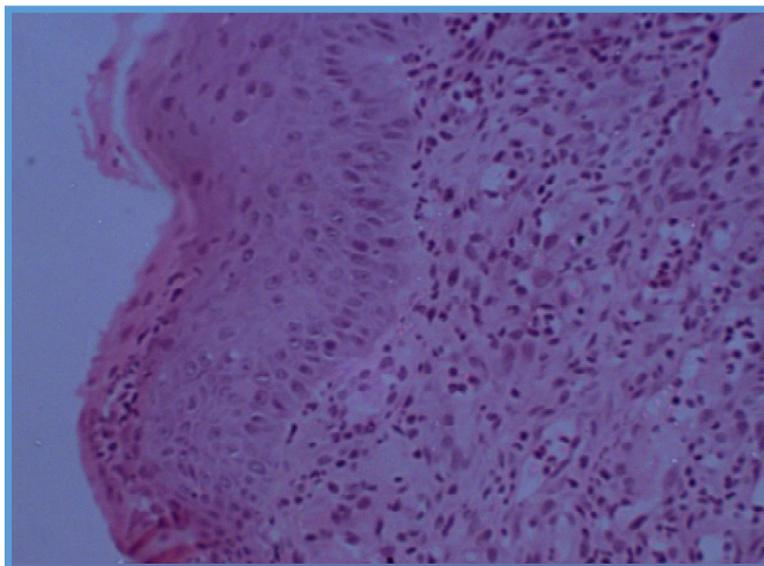


Рисунок 22 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией эпителиальной выстилки, выравниванием базальной мембраны, снижением плотности воспалительного инфильтрата.

Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$

Таблица 31 – Морфометрические показатели биоптатов пищевода у больных с рубцовыми постожоговыми сужениями пищевода до и после аргоноплазменной реканализации (Me (25-й; 75-й процентиля))

Показатели	Группа клинического сравнения № 2 n = 15	Пациенты с рубцовым сужением пищевода	
		до лечения n = 15	после лечения n = 15
Высота слизистой, мкм	648 (582; 742)	1980 (1 550; 2 450) $p_1 < 0,001$	674 (502; 839) $p_1 = 0,0708$ $p_2 = 0,0009$
Высота «базального» слоя, мкм	76 (64; 91)	610 (401; 839) $p_1 < 0,001$	91 (65; 123) $p_1 = 0,1098$ $p_2 = 0,0006$
Количество слоев клеток слизистой, абс. число	27 (22; 32)	238 (147; 346) $p_1 < 0,001$	59 (33; 79) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,0006$
Количество слоев клеток базального слоя, абс. число	5 (3; 7)	18 (14; 35) $p_1 < 0,001$	8 (7; 12) $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0006$
Количество лейкоцитов в слизистой (на 10 полей зрения), абс. число	0,4 (0,3; 0,7)	36 (27; 50) $p_1 < 0,001$	5 (4; 11) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,0006$
Количество лейкоцитов в подслизистой зоне (на 10 полей зрения), абс. число	0,4 (0,2; 0,8)	44 (33; 52) $p_1 < 0,001$	8 (6; 11) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

## Продолжение таблицы 31

Показатели	Группа клинического сравнения № 2  n = 15	Пациенты с рубцовым сужением пищевода	
		до лечения  n = 15	после лечения  n = 15
Площадь склероза субэпителиальной зоны, %	5,1 (2,7; 7,5)	37,2 (30,5; 53,8) $p_1 < 0,001$	7,1 (3,9; 9,1) $p_1 = 0,1711$ $p_2 = 0,0006$
Примечания: 1. $p_1$ – уровень достоверности различий по отношению к показателям сравнения; 2. $p_2$ – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения.			

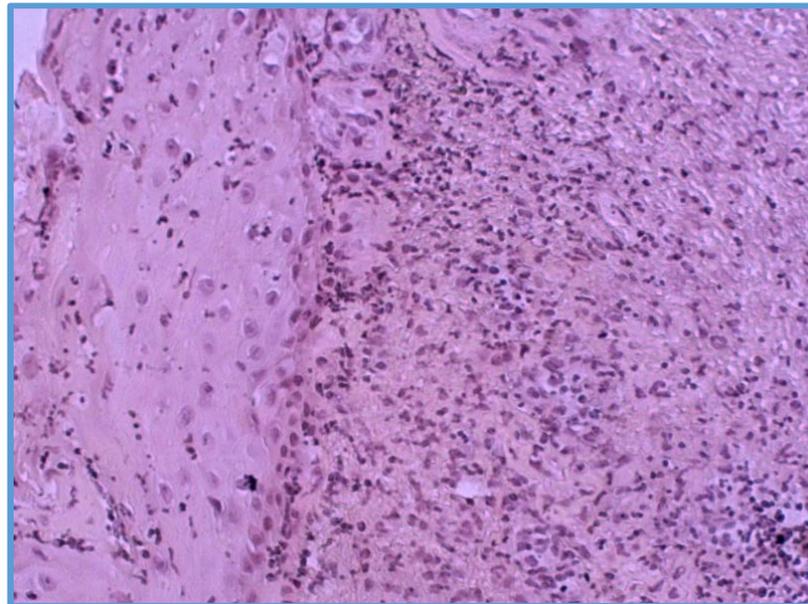


Рисунок 23 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта, снижением плотности воспалительного инфильтрата и уменьшением объема соединительной ткани. Окр. Пикрофуксином по Ван-Гизону,  $\times 200$

Таким образом, у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода под воздействием аргоновой плазмы в пределах слизистого и

подслизистого слоев отмечается уменьшение лейкоцитарной инфильтрации в 7,2 и 5,5 раз соответственно, снижение митотической активности эпителия на 67 %, уменьшение толщины эпителиальной выстилки в 3 раза и нормализация стратификации. Непосредственным морфологическим отражением реканализации просвета пищевода в зоне стеноза выступает умеренное сокращение объема соединительной ткани в субэпителиальной зоне.

## ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ЭНЕРГИИ АРГОНОВОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВОДА

### 5.1 Динамика секреции матриксной металлопротеиназы-2 клетками пищеводной стенки

Матриксные металлопротеиназы – семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, получивших свое название за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса соединительных тканей, такие, как коллагены, эластины и протеогликаны [5; 74; 174]. Металлопротеиназы синтезируются в виде неактивных проферментов и активируются после отщепления пропептида. Активность MMP в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными тканевыми ингибиторами. Металлопротеиназы играют главенствующую роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. К настоящему времени описано около 30 MMP. Традиционно MMP классифицируются по субстратной специфичности [4; 57; 53].

Матриксная металлопротеиназа-2 относится к группе желатиназ, основным объектом деградации для которых, как в норме, так и в патологических условиях, являются коллагены IV типа (базальных мембран) (таблица 32).

Таблица 32 – Характеристика MMP-2

	Альтернативные названия	Субстраты
MMP-2	72-KDA желатиназа желатиназа-A коллагеназа IV типа нейтрофильная желатиназа	коллагены (I, IV, V, VII, X, XI и XIV); желатин; эластин; фибронектин; ламинин-1 и -5; галестин-3; аггрекан; протеогликан-связанный белок; остеонектин, и т. д.

В качестве основных продуцентов MMP-2 или желатиназы А выступают фибробласты, нейтрофилы, макрофаги, остеокласты, хондроциты, а также кератиноциты, клетки различного эпителия и эндотелия (см. таблицу 32) [149; 186]. В последние годы пристальное внимание обращено на изучение изменений экспрессии представителей семейства матриксных металлопротеиназ при злокачественном росте, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваниях [47; 57; 174].

Большинство исследователей рассматривают пептидазы, в частности MMP-2, в качестве альтерирующего фактора, инициирующего деструкцию и патологическую перестройку соединительнотканного каркаса, нередко упуская вероятность ее включения в репаративный процесс. Важно отметить, что основной патофизиологической особенностью развития и прогрессирования рубцовых стриктур пищевода постожоговой этиологии является параллельное течение в пораженной стенке усугубляющихся процессов хронического воспаления и фиброзирования. Учитывая ведущую роль металлопротеиназ в феномене местного протеолиза и структурно-функционального ремоделирования межклеточного матрикса и десмопластической реакции на фоне локального воспаления, для исследования и объяснения репаративного и реканализирующего механизмов энергии аргоновой плазмы необходимо подробное изучение динамики синтеза и экспрессии MMP-2 в слизистой и подслизистой зонах в точках воздействия в процессе проводимого курса эндоскопического лечения с использованием энергии плазмы.

Определение концентрации исследуемого фермента в биоптатах

пищеводной стенки в зоне эзофагеальных сужений, предварительно подвергавшихся гомогенизации, фильтрации и центрифугированию с целью получения супернатанта, проводили методом иммуноферментного анализа. Группу клинического сравнения № 2 составили 15 условно здоровых людей, средний показатель концентрации металлопротеиназы-2 в пищеводной стенке у которых достигал 12,03 (11,5; 13,5) нг/мл.

До начала предлагаемого нами эндоскопического лечения с воздействием аргоновой плазмы содержание фермента в биоптатах пациентов с рубцовыми сужениями пищевода было достоверно значительно выше показателей группы клинического сравнения № 2 – 15,8 (14,1; 17,8) ( $p = 0,0008$ ), разница величин составила 30,8 %. В процессе эндоскопической аргоноплазменной дилатации отмечено недостоверное увеличение концентрации протеазы в исследуемых биоптатах больных относительно первоначального уровня на 9 %. По окончании лечения уровень секреции металлопротеазы-2 был минимальным для группы клинического исследования, максимально приблизился к показателям физиологической нормы и составил 13,2 (11,1; 14,1) нг/мл (таблица 33).

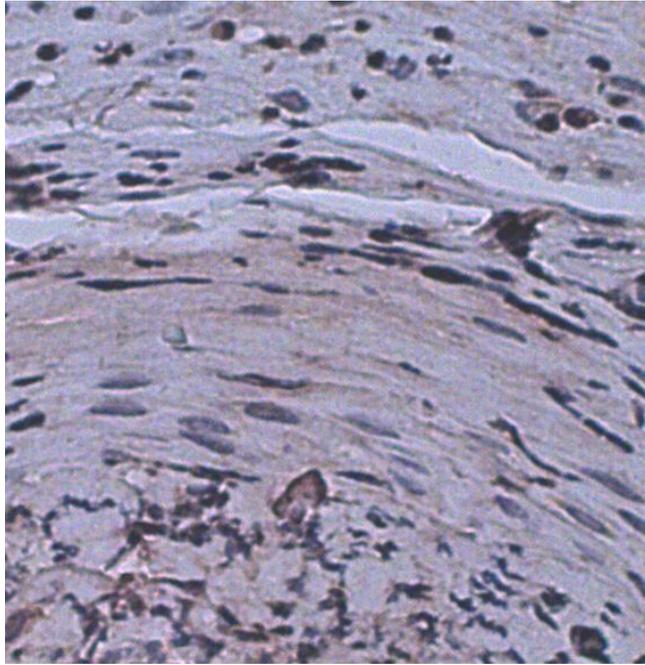
Таблица 33 – Концентрация металлопротеиназы-2 в биоптатах стенки пищевода больных с постожоговым рубцовым сужением пищевода

	Группа клинического сравнения № 2 n = 15	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 22	после проведения 5 процедур n = 22	после окончания курса лечения n = 22
Концентрация MMP-2 (нГ/мл)	12,03 (11,5; 13,5)	15,8 (14,1; 17,8) p = 0,0008*	17,3 (15,7; 19,2) p = 0,0002* p <sub>1</sub> = 0,1251	13,2 (11,1; 14,1) p = 0,5202 p <sub>1</sub> = 0,0031* p <sub>2</sub> = 0,0022*
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. p – уровень достоверности различий по отношению к группе клинического сравнения № 2;</li> <li>2. p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;</li> <li>3. p<sub>2</sub> – уровень достоверности в сравнении с показателями после проведения 5 процедур;</li> <li>4. * – статистически значимые различия.</li> </ol>				

При иммуногистохимическом исследовании степени экспрессии MMP-2 клеточными элементами стенки пищевода в биоптатах условно здоровых лиц выявили четыре основных продуцента с равномерно низким уровнем экспрессии искомой желатиназы: нейтрофилы, макрофаги, эндотелий и фибробласты. Максимальная степень окрашивания была выявлена в клетках эндотелия – на 1–2 балла в 52 % полей зрения. Нейтрофилы и макрофаги экспрессировали MMP-2 в равной степени – 18 % полей зрения с показателем в 1–2 балла. Минимальная степень синтетической активности выявлена у фибробластов – на 1–2 балла в 14 % полей зрения (таблица 34; рисунок 24).

Таблица 34 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода условно здоровых (n = 15, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Нейтрофилы	82	18	—	—
Макрофаги	82	18	0	$p_1 = 0,8084$
Эндотелий	48	52	0	$p_1 = 0,0006^*$ $p_2 = 0,0002^*$
Фибробласты	86	14	0	$p_1 = 0,6170$ $p_2 = 0,4386$ $p_3 = 0,0004^*$
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>p_1</math> – уровень достоверности различий в сравнении с нейтрофилами;</li> <li>2. <math>p_2</math> – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;</li> <li>3. <math>p_3</math> – уровень достоверности различий в сравнении с эндотелием;</li> <li>4. * – статистически значимые различия.</li> </ol>				



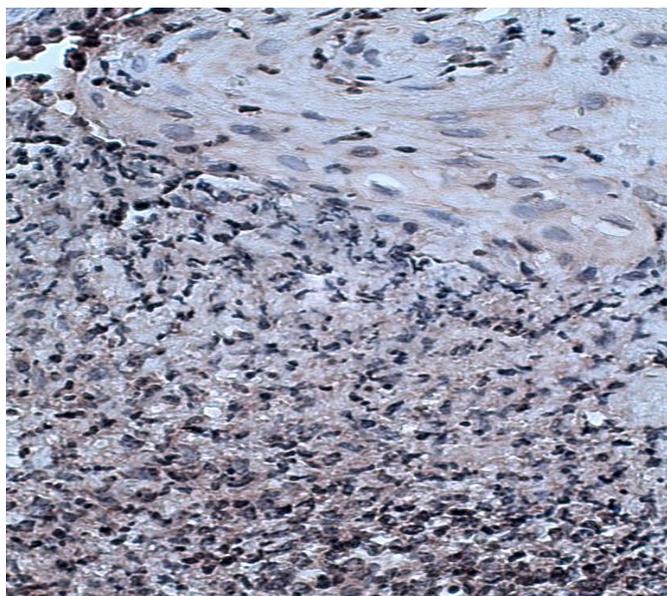
Примечание: Активная экспрессия MMP-2 эндотелиоцитами и единичными фибробластами. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-2; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 400$

Рисунок 24 – Микрофото биоптата стенки нижней трети пищевода группы контроля

У пациентов с рубцовыми стриктурами пищевода на фоне хронического неспецифического воспалительного процесса, характеризующегося грубым фиброзом стромы и подслизистой зоны, зафиксировали значительное увеличение степени продукции MMP-2 клеточными элементами стенки. Преобладающий уровень экспрессии был отмечен у основных продуцентов желатиназы А в исследуемую стадию – нейтрофилов (3–4 балла в 44 % полей зрения). Фибробласты, макрофаги и клетки эндотелия экспрессировали MMP-2 в достоверно меньшей степени (таблица 35; рисунки 25 и 26).

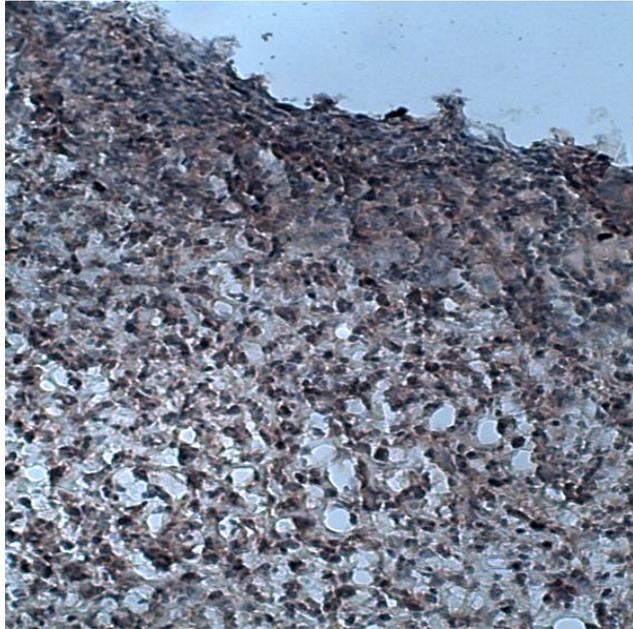
Таблица 35 – Уровень экспрессии ММР-2 клетками слизистой пищевода до аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Нейтрофилы	10	46	44	—
Макрофаги	44	44	12	$p_1 < 0,001^*$
Эндотелий	49	35	16	$p_1 = 0,0001^*$ $p_2 = 0,3675$
Фибробласты	27	62	11	$p_1 = 0,0001^*$ $p_2 = 0,05305$ $p_3 = 0,0001^*$
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>p_1</math> – уровень достоверности различий в сравнении с нейтрофилами;</li> <li>2. <math>p_2</math> – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;</li> <li>3. <math>p_3</math> – уровень достоверности различий в сравнении с эндотелием;</li> <li>4. * – статистически значимые различия.</li> </ol>				



Примечание: В деформированной эпителиальной пластинке слизистой явления акантоза, формирование множественных мелкофокальных зон нарушения стратификации. Биоптат пронизан диффузно-очаговым воспалительным инфильтратом, в составе которого преобладают нейтрофилы активно экспрессирующие MMP-2. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-2; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 200$ .

Рисунок 25 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до процедур лечения



Примечание: Поврежденная эпителиальная пластинка густо пронизана нейтрофильным инфильтратом, с наложением на поверхности дефекта нитей фибрина. В фиброзированной строме, помимо обилия нейтрофилов, отмечается большое число макрофагов и фибробластов, активно экспрессирующих MMP-2. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-2; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 200$ .

Рисунок 26 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до процедур лечения, зона глубокой эрозии

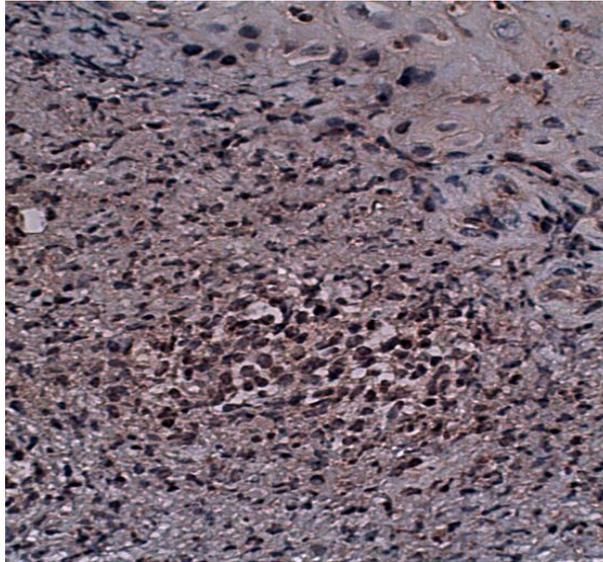
На пятые сутки эндоскопического лечения на фоне уменьшения выраженности воспалительной реакции отмечали умеренное снижение степени экспрессии MMP-2 нейтрофилами наряду с одновременным повышением продуцирующей активности со стороны фибробластов. Степень секреции макрофагов и клеток эндотелия оставалась неизменной (таблица 36, рисунок 27).

Таблица 36 – Уровень экспрессии ММР-2 клетками слизистой пищевода во время процедур аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Нейтрофилы	18	48	34	—
Макрофаги	41	45	14	$p_1 < 0,001^*$
Эндотелий	43	42	15	$p_1 = 0,0000^*$ $p_2 = 0,8735$
Фибробласты	24	52	24	$p_1 = 0,02747^*$ $p_2 = 0,0001^*$ $p_3 < 0,001^*$

Примечания:

1.  $p_1$  – уровень достоверности различий в сравнении с нейтрофилами;
2.  $p_2$  – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;
3.  $p_3$  – уровень достоверности различий в сравнении с эндотелием;
4. \* – статистически значимые различия.



Примечание: Подслизистая основа биоптата характеризуется выраженным фиброзом, циркуляторными нарушениями и наличием неравномерно густого воспалительного инфильтрата, с обильной примесью фибробластов, экспрессирующих MMP-2. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-2; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 200$ .

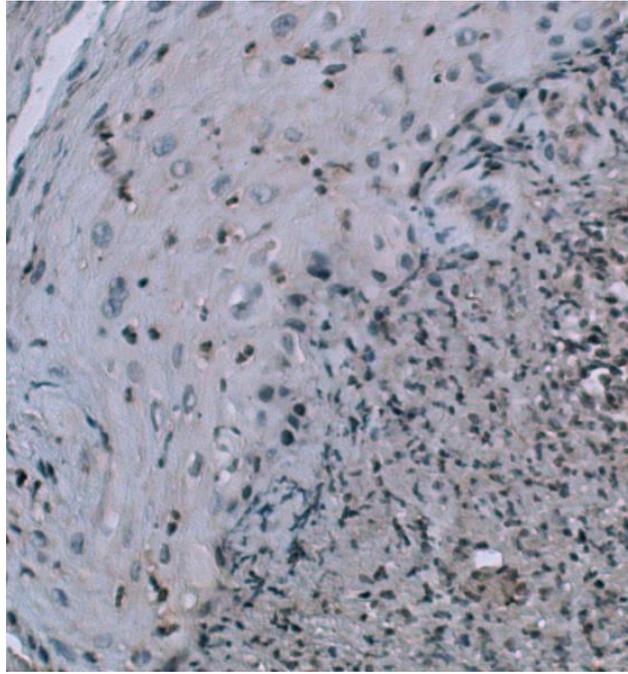
Рисунок 27 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры во время выполнения процедур лечения

По прошествии двух недель с окончания курса на фоне полного купирования хронического воспалительного процесса и нормализации морфологии стенки пищевода в зоне стриктуры основную продуцирующую функцию приняли на себя фибробласты (таблица 37, рисунок 28).

Таблица 37 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода после аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Нейтрофилы	52	41	6	—
Макрофаги	65	28	7	$p_1 = 0,0107^*$
Эндотелий	53	41	6	$p_1 = 0,4496$ $p_2 = 0,0728$
Фибробласты	46	46	8	$p_1 = 0,4862$ $p_2 = 0,0105^*$ $p_3 = 0,0665$
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>p_1</math> – уровень достоверности различий в сравнении с нейтрофилами;</li> <li>2. <math>p_2</math> – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;</li> <li>3. <math>p_3</math> – уровень достоверности различий в сравнении с эндотелием;</li> <li>4. * – статистически значимые различия.</li> </ol>				

Сокращение вклада нейтрофильного пула в общий объем экспрессируемой желатиназы А было обусловлено резким уменьшением числа нейтрофилов и снижением степени их продуцирующей активности до уровня 0 баллов в 50 % полей зрения. Степень экспрессии MMP-2 макрофагами и клетками эндотелия, достигавшая до и во время лечения среднего уровня, достоверно не отличалась и по окончании лечения составила 0 баллов в 65 % и 53 % полей зрения соответственно (см. таблицу 37, см. рисунок 28).



Примечание: Биоптат с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта, снижением плотности воспалительного инфильтрата и уменьшением объема соединительной ткани в пределах подслизистой зоны, невысокими показателями экспрессии MMP-2. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP-2; фоновое докрасивание гематоксилином Гarrisона;  $\times 200$ .

Рисунок 28 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры после выполнения процедур лечения

Оценка стадийной динамики экспрессии MMP-2 каждой целевой клеткой пищеводной стенки продемонстрировала следующие результаты. Максимум продуцирующей активности нейтрофилов наблюдали в исследуемых биоптатах до проведения курса лечения – средний балл экспрессии достиг  $2,2 \pm 0,09$  и в 10 раз превысил показатели группы клинического сравнения № 2 ( $p < 0,001$ ). По мере проведения курса отмечали достоверное снижение уровня продукции до  $(1,9 \pm 0,1)$  баллов ( $p = 0,0045$ ). По прошествии 14 суток с момента окончания эндоскопического лечения с использованием аргонной плазмы зафиксировали более чем двукратное снижение показателя относительно первоначального – до  $0,8 \pm 0,09$  ( $p = 0,0000$ ). Динамика экспрессии MMP-2 макрофагами и клетками

эндотелия в процессе лечения была достаточно однотипна и демонстрировала стабильность показателей до и во время процедур реканализации, однако степень экспрессии макрофагов превышала контрольные показатели в 5 раз ( $p < 0,001$ ) (таблица 38).

Таблица 38 – Средние уровни экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода ( $M \pm SD$ ), балл

Клетки	Контроль n = 15	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 22	после проведения 5 процедур n = 22	после окончания курса лечения n = 22
Нейтрофилы	$0,2 \pm 0,07$	$2,2 \pm 0,09$ $p_1 = 0,0000^*$	$1,9 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,0045^*$	$0,8 \pm 0,09$ $p_1 = 0,0051^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 < 0,001^*$
Макрофаги	$0,2 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001^*$	$1,1 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,4797$	$0,6 \pm 0,07$ $p_1 = 0,0049^*$ $p_2 = 0,0004^*$ $p_3 < 0,001^*$
Эндотелий	$0,6 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,09$ $p_1 = 0,4349$	$1,1 \pm 0,09$ $p_1 = 0,0721$ $p_2 = 0,2855$	$0,7 \pm 0,07$ $p_1 = 0,8257$ $p_2 = 0,0276^*$ $p_3 = 0,0011^*$
Фибробласты	$0,1 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001^*$	$1,6 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,0008^*$	$0,9 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$ $p_3 = 0,0001^*$

Примечания:

1.  $p_1$  – уровень достоверности различий в сравнении с контролем;
2.  $p_2$  – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;
3.  $p_3$  – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;
4. \* – статистически значимые различия.

По окончании курса уровень продукции металлопротеиназы-2 клетками эндотелия достиг показателей базальной секреции ( $p = 0,8257$ ), степень активности макрофагов снизилась на 40 % относительно ее уровня до курса дилатации ( $p < 0,001$ ). В качестве наиболее активных и динамичных продуцентов MMP-2 выступили фибробласты. Резкое увеличение количества клеток в тканях пищевода в зоне стриктуры, являющееся характерной морфологической особенностью течения хронического продуктивного постожогового эзофагита, сопровождалось нахождением подавляющего большинства элементов в активном (пролиферирующем) и интенсивно экспрессирующем MMP-2 состоянии. До лечения и по мере его проведения отмечали достоверное повышение степени синтетической активности фибробластов, что отражалось в увеличении значений среднего балла экспрессии с 1,2 (до лечения) до 1,6 (во время процедур) ( $p = 0,0008$ ). Однако и по окончании курса эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы наблюдали превышение показателей базальной секреции в 9 раз по отношению к контролю ( $p < 0,001$ ) (см. таблицу 38).

Подобные колебания, с нашей точки зрения, можно объяснить динамикой двух сменяющихся в пищеводной стенке процессов, где локальное воспаление и альтерирующее воздействие MMP-2 выступают в качестве ключевого патофизиологического процесса, а развивающиеся репарация и структурно-функциональное ремоделирование – как отражение стимулированного аргоновой плазмой переориентирования протеолитического действия фермента в сторону фиброзированного матрикса. Избирательность воздействия MMP-2 в зоне пищеводной стриктуры объясняется функциональной специфичностью и локализацией ее основного продуцента: синтезируемая клетками воспаления в пределах эпителиального пласта желатиназа А агрессивно включалась в поддержание хронического тяжело купируемого эзофагита, уменьшение степени выраженности которого происходило соизмеримо с уменьшением общего пула и продуцирующего вклада нейтрофилов. По мере проведения лечения основная экспрессирующая функция приходилась на клетки стромы поврежденной слизистой и подслизистой пластинок (фибробласты), и основной точкой

приложения желатиназы являлся соединительнотканый, фиброзированный матрикс стриктуры из избыточно синтезированного коллагена. Непосредственным отражением изложенного выше является стадийное изменение локального содержания MMP-2 в биоптатах зоны эзофагального стеноза, подвергшейся лечебному воздействию энергии ионизированного аргона. Выявленное до курса плазменной дилатации и на фоне нейтрофильной инфильтрации значительное повышение содержания протеолитического фермента в тканях, вовлеченных в рубцово-воспалительный процесс, по мере реканализации и стихания проявлений эзофагита при одновременном снижении синтетической активности клеток воспаления и активации фибробластов сменялось недостоверным ростом концентрации MMP-2, а при достижении дилатации суженного просвета и полном купировании воспаления – максимальным приближением уровня желатиназы-А к показателям физиологической нормы. Другими словами, на фоне доминирования хронически текущего воспаления, инициирующего неупорядоченное рубцевание в пищеводной стенке, повышенная концентрация MMP-2 обеспечивается нейтрофилами, основной локацией для которых является эпителиальный пласт. В процессе лечения незначительный рост содержания фермента сопровождается снижением нейтрофильной активности в пределах поверхностных слоев, но увеличением фибробластной в пределах фиброзированной стромы; а достижение наименьшего содержания MMP-2 в биоптатах по окончании лечения происходит при максимальной для клинической группы минимализации экспрессорной активности всех целевых продуцентов.

Таким образом, в результате эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы, достижение дилатирующего эффекта в зоне стриктуры сопровождается значительным повышением степени продукции MMP-2 собственными клетками пищеводной стенки – фибробластами. По мере купирования воспалительной реакции происходит существенное снижение синтетической активности клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов) наряду с уменьшением общего их содержания в исследуемых тканях.

## 5.2 Содержание гидроксипролина в биоптатах пищевода

Гидроксипролин (4-гидроксипирролидин- $\alpha$ -карбоновая кислота) – аминокислота фибриллярного белка коллагена, составляющая 13–14 % его структуры и являющаяся специфическим маркером процессов коллагенового распада [29]. Индикатором инициации деградации коллагена является значительное локальное повышение содержания пептидсвязанного гидроксипролина, представляющего собой продукт неполного распада коллагена уже сформированных волокон [6; 103; 239]. Данные изменения ранее были описаны при деструктивных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваниях кишечника, однако, сведения о колебаниях содержания гидроксипролина в патогенезе развития рубцовых сужений пищевода на фоне постожогового эзофагита и хронического рефлюкс-эзофагита на сегодняшний день отсутствуют [103].

Исследование содержания гидроксипролина у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы, проводили в биоптатах зоны стеноза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В качестве клинического контроля использовали данные, полученные в материалах стенки пищевода условно здоровых лиц, показатели которых достоверно не отличались от показателей пациентов основной группы до начала процедур дилатации (таблица 39).

Таблица 39 – Изменение содержания гидроксипролина в биоптатах больных с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием энергии аргоновой плазмы

Показатель	Группа клинического сравнения № 2 n = 15	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 15	после проведения 5 процедур n = 15	после окончания курса лечения n = 15
Концентрация г/оксипролина (мкг/мл)	1,1 (0,98; 1,2)	1,2 (0,9; 1,5) p = 0,1711	2,01 (1,8; 2,2) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,0026*	1,3 (1,06; 1,5) p = 0,0152* p <sub>1</sub> = 0,7764 p <sub>2</sub> = 0,0008*
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. p – уровень достоверности различий по отношению к группе клинического сравнения № 2;</li> <li>2. p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;</li> <li>3. p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;</li> <li>4. *—статистически значимые различия.</li> </ol>				

По мере проведения аргоноплазменной реканализации в биоптатах стенки пищевода в зоне стеноза, подвергнувшегося воздействию аргоновой плазмы, отмечали значительное повышение уровня гидроксипролина, превышающее данные группы клинического сравнения № 2 и первоначальные показатели больных на 82,7 % и 67,5 % соответственно (см. таблицу 39). Через 2 недели с момента окончания курса реканализации концентрация гидроксипролина в стенке пищевода достоверно снизилась на 54 % относительно показателей пятых суток лечения (p = 0,0008) и максимально приблизилась к исходному уровню (см. таблицу 39).

Таким образом, у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода в биоптатах стенки на фоне выраженного прогрессирующего рубцово-воспалительного процесса выявлено нормальное содержание основного

продукта распада коллагена – гидроксипролина, что свидетельствует об избыточном и неконтролируемом синтезе соединительной ткани. В процессе лечебного воздействия аргоновой плазмой в группе больных отмечена выраженная тенденции к активизации процесса протеолиза коллагена, индикатором чего выступает значительный рост содержания гидроксипролина в ткани. Окончание курса лечения сопровождалось достижением расширения зоны стеноза, полным купированием воспалительной реакции и возвращением уровня 4-гидроксипирролидин- $\alpha$ -карбоновой кислоты к первоначальным показателям. Отраженная выше динамика демонстрирует непосредственное участие энергии аргоновой плазмы в процессе запуска и стимуляции распада основного компонента рубца – коллагена, результатом чего является дилатация зоны сужения с одновременным уменьшением объема соединительной ткани, выявленным при морфологическом исследовании.

### **5.3 Экспрессия фактора роста фибробластов клетками стенки пищевода в зоне постожоговой рубцовой стриктуры**

Факторы роста фибробластов (FGFs) представляют собой семейство многофункциональных гепарин-связанных полипептидов, играющих ключевую функцию в заживлении ран, ангиогенезе и эмбриогенезе. Главный механизм участия протеина в репаративных процессах заключается в активации клеток фибробластов, являющихся основным клеточным компонентом и источником межклеточного вещества соединительной ткани [52]. Регуляторное влияние FGFs на процесс ангиогенеза осуществляется за счет стимуляции эндотелиальных клеток к процессам пролиферации и миграции с последующим запуском роста новых сосудов из уже существующей сосудистой сети [205]. Ведущие эффекты протеина на клетки объясняются митогенным воздействием на ткани нейроэктодермального и мезодермального происхождения путем индукции синтеза ДНК, влекущего дальнейшее вхождение клетки в митоз. В связи с активным участием фактора роста фибробластов в росте и регенерации

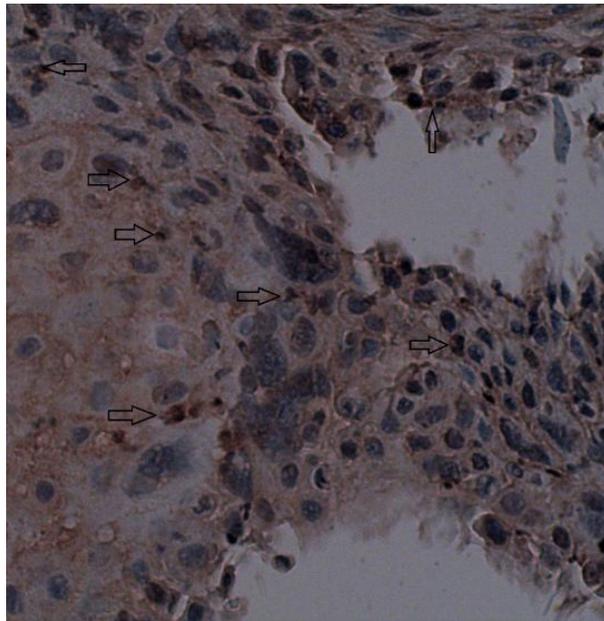
организма, участие его в физиологических процессах берет свое начало с этапа эмбриогенеза [52]. Однако, на сегодняшний день выявлена корреляция между уровнем FGFs в крови и агрессивности опухоли и опухолевой инвазии [161]. Основными продуцентами фактора роста фибробластов являются активные фибробласты, макрофаги, в меньшей степени клетки эндотелия. Изучение изменений показателей экспрессии фактора роста фибробластов среди клеточных элементов пищеводной стенки способно пролить свет на феномен чрезмерного и неконтролируемого фиброобразования в зоне воздействия прижигающего вещества при хроническом постожоговом эзофагите.

В изучаемых биоптатах нижней трети пищевода (как в группе условно здоровых людей, так и с развившимся постожоговым рубцовым стенозом), фактор роста фибробластов в разной степени экспрессировали макрофаги, фибробласты и, в небольшом количестве, клетки эндотелия.

Важно отметить, что в биоптатах основной группы в отдельных полиморфно-ядерных нейтрофилах, инфильтрирующих слизистую, при адекватных результатах позитивных и негативных контролей, так же наблюдалось наличие хромометки. Степень выраженности последней по балльной системе колебалась в диапазоне от 1 до 4 и с учетом способности полиморфно-ядерных нейтрофилов экспрессировать FGFs в малых количествах, оказалась нетипично высока. Кроме того, морфохарактеристики хромометки, такие, как неравномерность окраски, тенденция к локальному накоплению продуктов реакции с диаминобензидином системы визуализации и локализация ее не на поверхности цитоплазматических мембран нейтрофилов, а исключительно в цитоплазменных вакуолях, указывали не на истинную экспрессию изучаемого антигена, а на засветку фагоцитированного ранее и находящегося в микроцитарных фагосомах пептида. Исследуемые нейтрофилы характеризовались наличием локальных зон окраски цитоплазмы отдельных клеток в виде небольших очагов низкой плотности. Нередко в цитоплазме наблюдалось несколько зон различной величины и интенсивности окраски (таблица 40, рисунок 29).

Таблица 40 – Выраженность хромометки к FGFs у нейтрофилов в биоптатах больных с доброкачественными сужениями пищевода

Нейтрофилы	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
До лечения	36	34	30	—
В процессе лечения	32	39	29	$p_1 = 0,0001^*$
После лечения	60	40	0	$p_1 < 0,001^*$ $p_2 = 0,0001^*$
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><math>p_1</math> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;</li> <li><math>p_2</math> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;</li> <li>*– значимые различия.</li> </ol>				



Примечание: Эпителий с дисрегуляторными изменениями, пролиферацией базальных элементов, неравномерной воспалительной инфильтрацией. Часть нейтрофилов характеризуется наличием очагов окрашивания цитоплазмы в коричневый цвет (хромометка продуктами реакции с ДАБ – указаны стрелками). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к FgGFs, фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 400$ .

Рисунок 29 – Микрофото части эпителиального пласта биоптата из зоны постожоговой стриктуры (до лечения)

В образцах группы клинического сравнения № 2, т. е. биоптатах пищевода условно здоровых людей, экспрессия FGFs была отмечена у фибробластов и тканевых макрофагов. Уровень экспрессии был минимальным, без статистически достоверных различий между ними (таблица 41).

Таблица 41 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода условно здоровых (n = 15, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Макрофаги	90	10	0	—
Фибробласты	86	14	0	p = 0,5270
Примечание: p – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами.				

При изучении особенностей экспрессии фактора роста фибробластов на фоне постожогового хронического эзофагита отмечено, что происходит значительное увеличение секреции FGFs макрофагами и активными фибробластами (рисунок 30, таблица 42). При сопоставимой частоте встречаемости клеток в ткани изученных биоптатов, в качестве основного продуцента можно было выделить тканевых макрофагов.



Примечание: В деформированной эпителиальной пластинке слизистой явления акантоза, формирование множественных мелкофокальных зон нарушения стратификации. Биоптат пронизан диффузно-очаговым воспалительным инфильтратом. Подавляющее большинство наблюдаемых фибробластов и макрофагов интенсивно экспрессируют FGFs. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к FGFs; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 200$ .

Рисунок 30 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до лечения

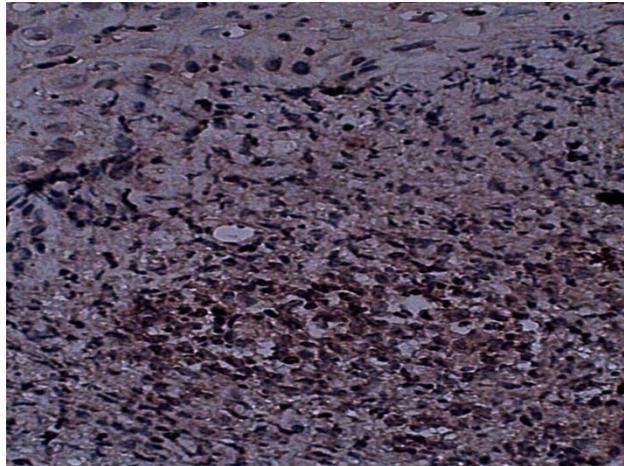
Таблица 42 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода до процедур аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Макрофаги	44	30	36	—
Фибробласты	49	36	15	$p < 0,001^*$

Примечания:

1. p – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;
2. \* – статистически значимые различия

На 5-е сутки лечения экспрессия FGFs по-прежнему была высока, основными продуцентами выступали фибробласты (рисунок 31, таблица 43).



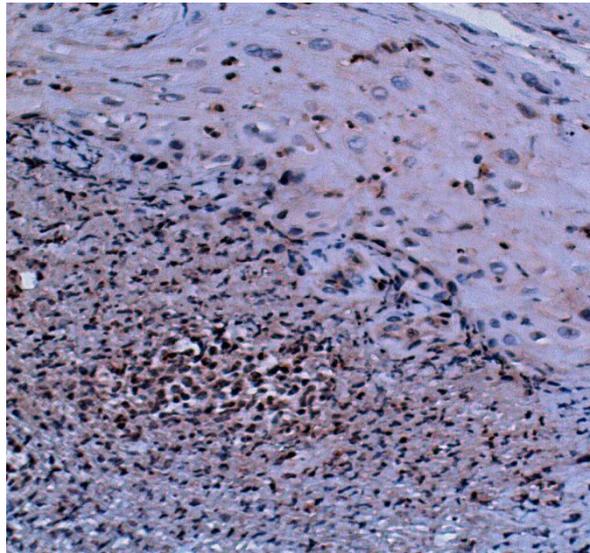
Примечание: Подслизистая основа биоптата характеризуется выраженным фиброзом, циркуляторными нарушениями и наличием неравномерно густого воспалительного инфильтрата с обильной примесью фибробластов, интенсивно экспрессирующих FGFs. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к FGFs; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 200$ .

Рисунок 31 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры во время выполнения процедур лечения

Таблица 43 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода во время аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Макрофаги	36	38	26	—
Фибробласты	25	48	27	p = 0,4561
Примечания:				
1. p – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами;				
2. * – статистически значимые различия				

Через двухнедельный интервал от момента окончания эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы стенозированных участков пищевода, в качестве основного поставщика фактора роста фибробластов выступали клетки-фибробласты. При этом отмечалось снижение показателей экспрессии FGFs у обоих продуцентов (рисунок 32, таблица 44).



Примечание: Биоптат с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта, снижением плотности воспалительного инфильтрата и уменьшением объема соединительной ткани в пределах подслизистой зоны. Единичные фибробласты умеренно экспрессируют FGFs. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к FGFs; фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона;  $\times 100$ .

Рисунок 32 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры после выполнения процедур лечения

Таблица 44 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода после аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий при множественном сравнении
Макрофаги	64	34	2	—
Фибробласты	53	40	7	p = 0,0446*
Примечания: 1. p – уровень достоверности различий в сравнении с макрофагами; 2. * – статистически значимые различия				

Сопоставление уровней экспрессии фактора роста фибробластов в группе клинического сравнения № 2 и стадийной динамики экспрессии данного протеина каждым видом клеток при проведении процедур аргоноплазменной реканализации показало следующие результаты.

В биоптатах группы клинического сравнения № 2 активные продуценты FGFs были представлены очень небольшим пулом клеток тканевых макрофагов и активных фибробластов. При этом уровень секреции изучаемого пептида был очень невысок и не превышал 1–2 баллов. При определении средних показателей секреции FGFs в норме, его средний уровень равнялся 0,14 – для фибробластов и 0,1 – для макрофагов.

При исследовании и оценке уровня экспрессии FGFs макрофагами на различных этапах лечения стриктур с помощью аргоновой плазмы, наблюдалось четкое и достоверное снижение количества и активности его продуцентов. Так на этапе до лечения основным продуцентом трансформирующего фактора роста в патологической зоне выступали макрофаги. При этом средний балл экспрессии ими FGFs равнялся  $1,3 \pm 0,1$  (таблица 45).

Таблица 45 – Средние уровни экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода (M ± SD), балл

Клетки	Группа клинического сравнения № 2 n = 22	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 22	после проведения 5 процедур n = 22	после окончания курса лечения n = 22
Макрофаги	0,1 ± 0,04	1,3 ± 0,1 p < 0,001*	1,4 ± 0,09 p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,0997	0,5 ± 0,05 p = 0,0002* p <sub>1</sub> < 0,001* p <sub>2</sub> < 0,001*
Фибробласты	0,14 ± 0,05	1,0 ± 0,08 p < 0,001*	1,6 ± 0,1 p < 0,001* p <sub>1</sub> < 0,001*	0,8 ± 0,07 p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,1151 p <sub>2</sub> < 0,001*
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. p – уровень достоверности различий по отношению к группе клинического сравнения № 2;</li> <li>2. p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;</li> <li>3. p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;</li> <li>4. * – статистически значимые различия.</li> </ol>				

После первых пяти процедур воздействия аргоновой плазмы на пораженный участок наблюдалось небольшое и статистически незначимое снижение показателя экспрессии пептида; и лишь после окончания курса лечения достигалось практически трехкратное снижение секреторной активности макрофагов. Средний уровень экспрессии фактора роста фибробластов равнялся 0,5 баллам (p < 0,001).

Динамика экспрессии FGFs фибробластами, в отличие от показателей макрофагов, характеризовалось четким и статистически достоверным ростом показателя от первоначального 1,0 балла до 1,6 баллов в процессе лечения и последующим достоверным снижением вдвое относительно пикового значения.

Необходимо отметить, что по отношению к показателям группы сравнения, активность и фибробластов, и макрофагов, в зоне постожогового сужения пищевода, превышала их значения на порядок (см. таблицу 45).

Повышение уровня экспрессии FGFs клетками воспаления и фибробластами на фоне постожогового эзофагита является отражением ответа на наличие участка хронического воспаления, запускающего каскад иммунных реакций. Основная цель иммунного ответа в данной ситуации сводится к восстановлению поврежденной слизистой посредством запуска регенераторного процесса, исходом которого является формирование рубца. Кроме того, феномен фагоцитирования протеина нейтрофилами объясняет патогенез формирования обширных рубцов, вовлекающих не только строму и подслизистый слой, но и слизистую, являющуюся зоной миграции нейтрофилов из кровотока за счет хемоаттрактантного действия обнаженных посттравматическим повреждением антигенов и цитокинов, пассивно выходящих в межклеточное пространство из погибших клеток. В процессе миграции по направлению к слизистой происходит гибель нейтрофилов по мере выполнения их специфической функции с высвобождением поглощенного FGFs. Не подвергшийся гидролизу фактор роста фибробластов после высвобождения по-прежнему обладает свойственными ему функциями, в связи с чем, в пределах слизистой запускается очередной каскад патологической репаративной реакции, исходом которой выступает фиброз.

По мере проведения сеансов эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы основные динамические изменения отмечаются в фибробластной активности. С одной стороны, повышение активности клеток, синтезирующих основной элемент соединительнотканного рубца, свидетельствует о запуске прогрессирующего рубцевания, однако, клиническая и эндоскопическая картины, характеризующиеся увеличением диаметра просвета и купированием дисфагии, говорят об обратном. Второй немаловажной функцией фибробластов является участие в процессе ремоделирования соединительной ткани, осуществление которого возможно за счет синтеза протеаз, расщепляющих межклеточный матрикс [110]. Таким образом, сопоставление клинического

эффекта и обнаруженные изменения в экспрессии фактора роста фибробластов демонстрируют стимулирующий эффект аргоновой плазмы, основной точкой приложения которого является запуск процесса ремоделирования за счет роста синтетической активности фибробластов, продуцирующих специфические в отношении коллагена протеазы.

Стабильность экспрессирующей активности макрофагов до лечения и в процессе является индикатором активности иммунного ответа. Основная функция макрофагов заключается в фагоцитировании чужеродного агента, однако, в отличие от нейтрофилов, макрофаги способны экспрессировать антиген поглощенного объекта. В связи с этим, не исключается функция удаления чрезмерно синтезированного фактора роста фибробластов в пределах зоны рубца. В связи с этим не исключается наличие естественного механизма, препятствующего чрезмерному рубцеванию в зоне воздействия прижигающего вещества. В то же время изучение регенераторных процессов австралийскими учеными у саламандр продемонстрировало ведущую роль макрофагов в восстановлении потерянного органа (хвоста). В эксперименте было доказано, что при утрате макрофагов регенерация не наступала, но пересадка макрофагов тем же особям вновь возобновляла репаративный процесс [161; 205].

По окончании лечения при достижении дилатации просвета и купирования эзофагита при иммуногистохимическом исследовании отмечено снижение уровня экспрессии FGFs обоими продуцентами. Сохранение повышенных показателей относительно группы клинического сравнения № 2 может свидетельствовать о тяжести запущенной химической травмой тканевой реакции, полное купирование которой даже при достижении выраженного клинического эффекта остается невозможной.

#### **5.4 Изменение концентрации белков теплового шока**

Течение активного воспалительного процесса, характеризующегося деструкцией слизистой, как правило, сопровождается массивным цитолизом, следствием которого является выход в межклеточное пространство

внутриклеточных белков, впоследствии сигнализирующих иммунокомпетентным клеткам о возникновении деструктивного процесса. К числу таких объектов относятся белки теплового шока (БТШ), а указанным выше механизмом раскрывается их иммуномодуляторное действие [46; 141; 266]. Однако пассивный выход стрессовых протеинов является не единственным путем попадания внутриклеточного белка во внеклеточную среду. Активный синтез белков теплового шока направлен на формирование у клетки резистентности к некрозу и запрограммированной гибели (апоптозу) при воздействии извне физических, химических и физиологических факторов. Защитные эффекты белков теплового шока обеспечиваются их шаперонной активностью, способностью к фолдингу коагулированных белков, активацией антиоксидантной защиты, участием в утилизации необратимо поврежденных белков, ограничением гиперпродукции оксида азота и антиапоптотическими эффектами [66; 108]. Согласно литературным данным, у детей с деструктивными процессами в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечается значительное повышение уровня БТШ, сигнализирующее о запуске антистрессового и антиапоптотического механизмов защиты поврежденных клеток [129]. Одним из основных патогенетических звеньев формирования рубцовых сужений является деструктивный процесс в стенке пищевода, макроскопически проявляющийся эрозированием и изъязвлением. Исследование локального содержания белков теплового шока способно раскрыть роль ионизированной аргоновой плазмы в запуске антиапоптотических и антистрессовых эффектов шаперонных протеинов. Особенно интересны в этом отношении представители двух семейств высокомолекулярных белков теплового шока – HSP70 и HSP90a. HSP70 является наиболее изученным индуцибельным шапероном, активно синтезирующимся клеткой в ответ на внешнее воздействие, с доказанными в эксперименте защитными в отношении клетки свойствами. Наиболее интересным в рамках нашего исследования свойством HSP90a является его специфическая шаперонная активность в отношении матриксной MMP-2 в патогенезе опухолевой инвазии [66]. Учитывая наличие выраженного деструктивного процесса и описанного выше вклада матриксной металлопротеиназы-2 в патогенез повреждения и

фиброзирования при постожоговом эзофагите, исследование изменений локальной концентрации белков теплового шока HSP70 и HSP90a является важным этапом изучения механизмов действия аргоновой плазмы при эндоскопическом лечении пациентов с рубцовыми сужениями пищевода.

Иммуноферментный анализ содержания HSP70 и HSP90a в биоптатах больных продемонстрировал отсутствие синхронности в динамике концентрации протеинов в трех точках исследуемого периода (таблица 46).

Таблица 46 – Изменение концентрации белков теплового шока в биоптатах больных, получавших эндоскопическую аргоноплазменную реканализацию (нг/мг)

Белки теплового шока	Группа клинического сравнения № 2 n = 15	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 15	5-е сутки лечения n = 15	14-е сутки с окончания n = 15
HSP 70	20,8 (17,6; 24,1)	29,4 (26,6; 35,8) p = 0,0001*	35,1 (29,7; 40,1) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,1117	21,9 (20,3; 27,1) p = 0,1013 p <sub>1</sub> = 0,0031* p <sub>2</sub> = 0,0008*
HSP 90a	17,98 (16,2; 19,4)	41,8 (38,2; 45,9) p < 0,001*	35,2 (30,8; 42,4) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,0608	18,3 (16,7; 20,5) p = 0,4067 p <sub>1</sub> = 0,0007* p <sub>2</sub> = 0,0007*

Примечания:

1. p – уровень достоверности различий по отношению к группе клинического сравнения № 2;
2. p<sub>1</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;
3. p<sub>2</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;
4. \* – статистически значимые различия.

До начала эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой

плазмы уровень содержания обеих фракций оказался повышенным относительно показателей практически здоровых людей, однако, степень выраженности роста в сравнении с контролем была различной: HSP70 достоверно возрос на 41 %, в то время, как концентрация HSP90a повысилась в 2,3 раза. В процессе проведения дилатирующих процедур под воздействием аргоновой плазмы отмечали недостоверное повышение содержания HSP70 и недостоверное снижение концентрации HSP90a, причем на этой стадии уровень белков теплового шока сравнивался. Окончание курса реканализации и достижение дилатации стенозированного участка сопровождалось снижением концентрации обеих фракций белков теплового шока и максимальным приближением их к показателям группы клинического сравнения № 2 (таблица 46).

Обнаруженные изменения в локальном содержании индуцибельных белков теплового шока у больных с доброкачественными постожоговыми рубцовыми сужениями пищевода свидетельствуют об инициации ответа антистрессовых систем на развивающееся хроническое воспаление в зоне воздействия прижигающего химического вещества. Однако, различие в функциональных особенностях HSP70 и HSP90a нашло непосредственное отражение в динамике их содержания области патологического очага в процессе эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой плазмы. Первоначальное повышение относительно контроля уровня HSP70, обладающего в условиях массивной антигенной атаки преимущественно иммуномодуляторным и сигнальным эффектами, свидетельствует об участии последнего в запуске иммунного ответа в зоне массивной посттравматической деструкции, вызванной химическим агентом. Под воздействием аргоновой плазмы, вероятно, подавляется провоспалительная и иницируется цитопротективная активность белка, что находит отражение в стихании воспалительного ответа и сопутствующем заживлении слизистой оболочки пищевода. Лабораторным подтверждением окончания действия HSP70 является снижение его содержания до нормальных показателей на фоне достижения выраженного клинического эффекта применяемого лечения. Колебания со стороны локальной концентрации HSP90a характеризовались в

процессе лечения принципиально обратной динамикой. Объяснением данному феномену может служить один из ключевых эффектов протеина – шаперонная активность в отношении MMP-2, выступающей в качестве альтерирующего агента в течение хронического эзофагита до лечения и активизирующейся в отношении протеолиза компонентов рубца под воздействием энергии аргоновой плазмы. В связи с этим, объясняется прямая корреляция уровня HSP90a с уровнем MMP-2: высокое содержание протеина до начала процедур и во время (различия между показателями недостоверны) и полная нормализация концентрации на 14 сутки с момента окончания дилатации. Таким образом, исследование представителей семейства высокомолекулярных белков теплового шока двух разных фракций демонстрирует разнонаправленность и выборочность эффектов шаперонов в зависимости от их функциональной специфичности в течении хронического постожогового воспалительного процесса, а также чувствительность к стимулирующему воздействию аргоновой плазмы, ключевой патогенетический механизм влияния которой заключается в репарации поврежденной прижигающим веществом слизистой и ремоделировании избыточно синтезированной рубцовой ткани.

### **5.5 Уровень интерлейкина-8**

Течение хронического продуктивного воспаления, характерного для постожоговых и пептических рубцовых эзофагеальных сужений, патогенетически сопровождается активацией иммунного ответа, микроскопически проявляющегося выраженной нейтрофильной и лимфоцитарно-плазмоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией стенки пищевода, выявленной при морфологическом исследовании. Ключевым цитокином, обеспечивающим хемотаксис клеток воспаления (нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов) к очагу повреждения, является интерлейкин-8 (IL-8), в качестве основных продуцентов которого в условиях воспаления выступают макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, фибробласты [58; 139; 140; 172; 211].

При исследовании уровня интерлейкина-8 у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода до, в процессе и после эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы выявили четкую динамику, напрямую коррелирующую с динамикой выраженности эзофагита (таблица 47).

Таблица 47 – Изменение содержания IL-8 в биоптатах больных с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы

Показатель	Группа клинического сравнения № 2 n = 15	Больные со стенозом пищевода		
		до лечения n = 15	после проведения 5 процедур n = 15	после окончания курса лечения n = 15
Содержание IL-8 (пг/мл)	22,8 (19,3; 26,1)	176,5 (169,2; 184,8) p < 0,001*	95,6 (86,5; 118,9) p < 0,001* p <sub>1</sub> = 0,0008*	27,9 (22,6; 29,3) p = 0,0237* p <sub>1</sub> = 0,0007* p <sub>2</sub> = 0,0007*
Примечания:				
1. p – уровень достоверности различий по отношению к группе клинического сравнения № 2;				
2. p <sub>1</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения;				
3. p <sub>2</sub> – уровень достоверности различий в сравнении с показателями на пятые сутки лечения;				
4. *– статистически значимые различия.				

До начала лечебных процедур реканализации на фоне выраженного эрозивного воспаления в биоптатах пациентов обнаружили значительное достоверное повышение концентрации IL-8 относительно показателей группы клинического сравнения № 2 (здоровые лица), разница достигла 7,7 раз. По мере проведения аргоноплазменной реканализации отмечали достоверное снижение

показателя в 1,8 раза относительно первоначальных цифр. По истечении двух недель с момента окончания лечения и полного купирования эзофагита результаты клинической группы практически достигли показателей группы клинического сравнения № 2 (см. таблицу 47).

Таким образом, у пациентов с рубцовым постожоговым сужением пищевода под воздействием энергии аргоновой плазмы происходит расширение стенозированного участка на фоне выраженного стихания проявлений хронического продуктивного воспаления стенки с одновременным значительным уменьшением содержания провоспалительного цитокина, инициирующего миграцию клеток воспаления к очагу повреждения. Выявленная динамика демонстрирует противовоспалительное действие аргона, в центре которого – препятствие хемотаксису иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, ключевыми процессами, запускающимися под воздействием энергии аргоновой плазмы в слизистом и подслизистом слоях пищеводной стенки стенозированного участка являются купирование воспалительной реакции и ремоделирование рубцовой ткани. В основе механизма стихания явлений хронического эзофагита лежит подавление выработки ключевых инициаторов воспалительного ответа – провоспалительного цитокина IL-8, обладающего хемотаксическим для клеток воспаления действием, и белков теплового шока HSP70 и HSP90a, отвечающих за сигнализацию о клеточном цитолизе. Непосредственное отражение данный процесс находит в инициации перестройки старого рубца. Снижение общего содержания клеток воспалительного пула, преимущественно в пределах слизистого слоя, приводит к общему сокращению их уровня экспрессии в отношении FGFs и MMP-2, играющих ведущую роль в механизмах патологического рубцевания и неконтролируемой деструкции. Восстановление баланса между процессами распада старых коллагеновых волокон и синтеза новых реализуется за счет стимуляции экспрессирующей функции собственных клеток пищеводной стенки – фибробластов. Специфическим подтверждением запуска механизма ремоделирования рубцовой ткани зоны стеноза служит повышение локального

содержания гидроксипролина в процессе лечения и на фоне макроскопически диагностируемого купирования хронического эзофагита.

## ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Проблема доброкачественных рубцовых сужений пищевода на протяжении десятилетий не теряет своей актуальности [204]. В России ведущим причинным фактором формирования рубцового стеноза являются химические травмы, в основном охватывающие две возрастные группы: дети от 1 года до трех лет и лица трудоспособного возраста. В последние годы в России отмечается прирост количества отравлений прижигающими жидкостями у детей на 3–15 %, процент исхода в рубцовую стриктуру достигает 20–30 %. [50; 177]. Как правило, употребление отравляющих субстанций детьми происходит случайно, к числу влияющих факторов относят легкодоступность химических веществ за счет расширения применения в быту [123; 124]. Отравления лиц сознательного возраста нередко происходит на фоне алкогольного опьянения, в ряде случаев – с суицидальной целью [31; 120]. Поддержание высокого уровня заболеваемости постожоговыми сужениями сопровождается нарастанием выявляемости пептических стриктур, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим рефлюкс-эзофагитом [147; 173; 255]. Существенные трудности профилактики и дальнейшего лечения рубцовых сужений пищевода постожоговой и пептической этиологии объясняются нереализованной необходимостью разработки комплексного патогенетического подхода, позволяющего воздействовать на ключевые звенья запущенного патологического процесса.

Как известно, развитие и прогрессирование постожоговых и пептических сужений пищевода происходят на фоне хронического воспаления, затяжное, а нередко и необратимое течение которого приводит к фиброзной перестройке пищеводной стенки в зоне патологического процесса, отличающейся постоянным прогрессированием. Возникновение порочного круга в прогрессировании рубцовых постожоговых и пептических сужений, очевидно, связаны с цикличностью возникающих клеточных реакций. Первичное острое повреждение приводит к активации регенерации. Большой объем деструкции приводит к

соединительнотканному восполнению утраченной целостности – развивается фиброзная перестройка поврежденных тканей. Открытым в патогенезе остается вопрос продолжающейся после соединительнотканного восполнения поврежденных тканей деструкции слизистой, влекущей за собой прогрессирование рубцевания [176]. Данный факт делает очевидной необходимость дополнительного, более глубокого, изучения патогенеза прогрессирования сформировавшихся рубцовых сужений пищевода и создания универсального метода, включающего симптоматический и патогенетический подходы в лечении больных с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода, позволяющие сочетать противовоспалительное и антифибротическое направления. Существующие методики лечения являются симптоматическими и направлены на механическое восстановление стенозированного рубцовым процессом просвета пищевода [188; 197; 229; 254]. В качестве патогенетического звена в большинстве случаев лечения выступает противовоспалительная терапия, включающая внутривенное введение глюкокортикостероидных препаратов, хотя известно, что целесообразность их применения имеет место на этапе профилактики рубцового сужения и, как правило, при локальном введении в зону патологического очага [48; 120; 160; 218]. Разработанное и примененное нами эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы выступило достойной альтернативой существующим внутрипросветным методикам, продемонстрировав выраженный и стойкий клинический эффект, достигнутый за счет воздействия на ключевые звенья патогенеза рубцевания.

Суть методики заключается в прямом воздействии энергии аргоновой плазмы на зону рубцового сужения с соблюдением постоянных параметров, не допускающих возникновения девитализирующего эффекта и без того поврежденной ткани. Воздействие необходимо осуществлять бесконтактно в режиме монополярной спрей-коагуляции с мощностью переменного тока 25 Вт и скоростью подачи аргона в 1 л/мин. Главным преимуществом предложенного метода является сочетание двух клинических эффектов, таких, как купирование деструктивно-воспалительного процесса в пищеводной стенке и уменьшение

объема стенозирующей просвет пищевода рубцовой ткани.

Анализ эффективности методики основан на клинической оценке результатов лечения 52 пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы. Сужения, обусловленные химической травмой, были выявлены у 35 больных, стенозы, связанные с рефлюкс-эзофагитом, – у 17 человек. Группу клинического сравнения составил 61 пациент (54 человека с постожоговыми, 7 – с пептическими стенозами), в отношении которых в качестве дилатирующего лечения использовали бужирование по струне-направителю. Ведущими критериями эффективности выступали клинические данные и результаты эндоскопического и рентгенологического исследований.

По окончании эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой плазмы хорошие непосредственные результаты лечения были достигнуты в 55,8 % (29 больных) с превышением показателей бужирования на 48 % ( $p = 0,0416$ ); удовлетворительные – в 26,9 % (14 больных) – соотносимо с группой сравнения ( $p = 0,9337$ ); неудовлетворительным лечение оказалось у 17,3 % больных (9 пациентов) – в 2 раза реже данных группы клинического сравнения № 2 ( $p = 0,0438$ ). При постожоговых стенозах хорошие непосредственные результаты лечения отмечали у 19 человек (54,3 %), удовлетворительные – у 12 (34,2 %). Неудовлетворительные исходы аргоноплазменной реканализации были выявлены в 4 клинических случаях (11,5 %), 75 % из которых (3 пациента) составили больные с IV степенью стеноза, 25 % – пациентка с протяженным сужением II степени. При пептических сужениях хороший клинический эффект отмечали в 10 случаях (58,8 %) наблюдения из 17, удовлетворительный – в 2 (11,8 %), неудовлетворительный – в 5 (29,4 %). Максимальный суммарный процент хороших результатов эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы был достигнут у пациентов с непротяженными посттравматическими (71,4 %) и пептическими (58,8 %) сужениями. В группе клинического сравнения непосредственные результаты наглядно отразили превосходство эндоскопического метода: хорошие

результаты были достигнуты в 37,7 % (23 больных), удовлетворительные – в 26,2 % (16 больных), неудовлетворительные – в 36,1 % случаев (22 пациента). При постожоговых стенозах хорошие результаты отмечали у 21 пациента (38,9 %), удовлетворительные – у 13 (24,1 %), неудовлетворительные – у 20 больных (37 %). У больных с пептическими стриктурами хороший исход констатировали в 2 случаях (28,6 %), удовлетворительный – в 3 (42,8 %), неудовлетворительный – у 2 больных (28,6 %). Ключевым преимуществом аргоноплазменной реканализации перед бужированием выступила высокая эффективность дилатации при ригидных сужениях.

Основным эндоскопическим критерием оценки противовоспалительного эффекта лечения являлось купирование катарального и эрозивного эзофагита. При эндоскопическом лечении с использованием аргоновой плазмы в 100 % случаев удалось добиться эпителизации эрозии, в 95 % случаев – полного купирования воспалительных изменений, у 5 % больных по окончании курса сохранялись признаки катарального эзофагита, полностью исчезнувшие на момент контроля спустя 14 суток после выписки. В группе клинического сравнения с противовоспалительной целью использовали инфузионную терапию с преднизолоном, показавшую низкую клиническую эффективность: в 89,2 % случаев сохранялись воспалительные изменения слизистой, причем, нередко по мере проведения бужирования и возникновения разрывов слизистой в зоне рубца явления эзофагита усугублялись. Эпителизация эрозий достигалась в 10,8 % случаев.

В качестве критерия безопасности применяемого метода выступал уровень развивающихся осложнений. При проведении эндоскопического лечения осложнений не было, в то время как процент перфорации пищевода и кровотечения при бужировании по струне-направителю составил по 3,3 %.

В отдаленном периоде наблюдения аргоноплазменная реканализация продемонстрировала стабильный клинический эффект в 28 случаях (65,1 %) из 43 с положительными непосредственными результатами. В группе бужирования стойкая дилатация была достигнута в 20 наблюдениях (51,3 %) из 39 с хорошими

и удовлетворительными непосредственными исходами. У 15 больных основной группы, нуждавшихся в повторной аргонеплазменной реканализации, количество курсов варьировалось от 2-х до 4-х; у 19 пациентов из группы бужирования число курсов колебалось от 2-х до 11-и. В качестве наглядного числового отражения результативности в отдаленном периоде использовали показатель среднего количества проводимых за период наблюдения курсов. В группе больных с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргонеплазмы, средний безрецидивный период составил  $(3,4 \pm 1,3)$  года, в 1,4 раза достоверно превысив показатель группы бужирования –  $(2,5 \pm 2,1)$  года ( $p = 0,0106$ ). Среднее количество курсов эндоскопической аргонеплазменной реканализации составило  $1,3 \pm 0,6$ , что достоверно в 2,2 раза меньше ( $p = 0,0001$ ), чем количество курсов традиционного бужирования по струне-направителю полыми рентгенконтрастными бужами  $2,8 \pm 2,6$ .

При прицельных лабораторных исследованиях биоптатов пищеводной стенки у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода до дилатирующего лечения были выявлены ключевые механизмы стенозирования просвета, а по мере лечения и по его окончании – лечебные эффекты энергии аргонеплазмы. При морфологической оценке биоптатов полученная картина раскрывала причину сужения просвета пищевода сочетанием двух основных факторов: выраженного неспецифического продуктивного воспаления, сопровождающегося значительным увеличением количества и высоты клеточных слоев слизистой оболочки с сопутствующими дистрофическими и дисрегенераторными процессами, и грубого фиброза стромы, особенно, в пределах подслизистой зоны.

По литературным данным, при химической травме или длительно текущем рефлюкс-эзофагите за счет повреждающего действия патологического агента (химического вещества или кислого желудочного содержимого) в эпителиальном слое пищеводной стенки происходит развитие острого тромбоза и массивного некроза эпителиальных и эндотелиальных клеток, обуславливающих значительное

увеличение содержания в ткани провоспалительных цитокинов, принципиально важным в развитии воспалительного ответа из которых является IL-8. Причем, важно отметить, что накопление интерлейкина-8 осуществляется двумя путями: цитолиз способствует пассивному высвобождению интерлейкина-8 из поврежденной клеточной стенки; последствиями острого тромбоза является развитие оксидантного стресса на фоне ишемии и гипоксии тканей, что стимулирует активный синтез IL-8 клетками системы неспецифической резистентности [17; 64; 79; 236]. Вторым немаловажным участником провоспалительной реакции, являющейся клеточным ответом на деструктивный процесс, выступает система белков теплового шока, ключевые эффекты действия которой заключаются в иммуномодуляторной, цитопротективной и шаперонной активности. Наибольший интерес представляют индуцибельные белки HSP70 и HSP90a, причем известно, что HSP90a является специфическим белком-шапероном MMP-2 [129]. По нашим данным, у больных со сформированными рубцовыми сужениями пищевода за счет хемотаксического действия IL-8 и иммуномодуляторного эффекта HSP70 и HSP90a, обнаруженных локально в значительно повышенной относительно нормы концентрации, в эпителиальный пласт из сосудов мигрируют синтетически активные нейтрофилы, составляющие клеточную основу воспалительного инфильтрата пищеводной стенки. Основным доказательством миграции клеток воспаления из сосудистого русла является преимущественная их локализация в периваскулярных пространствах. Помимо нейтрофилов в зону патологического очага перемещаются лимфоциты, макрофаги и плазмоциты. Иммуногистохимическое исследование с антителами к MMP-2 продемонстрировало высокую экспрессирующую активность клеток воспаления со значительно преобладающим вкладом нейтрофилов в отношении коллагеназы, однако, уровень продукта деградации коллагена – гидроксипролина – на этой стадии исследования в зоне сужения был лишь незначительно выше нормы. Кроме того, локализация всего экспрессирующего MMP-2 клеточного пула локализовалась в слизистом слое. Данные факты свидетельствуют о том, что в качестве субстрата для

протеолитического действия MMP-2 выступал не коллаген рубца, хаотично разрастающийся в подслизистой зоне, а волокнистые структуры собственной соединительнотканной пластинки слизистой, выполняющей опорную функцию. Кроме того, помимо повышения синтетической активности клеток-воспаления в отношении MMP-2, методом иммуноферментного анализа был обнаружен значительный рост концентрации коллагеназы в биоптатах больных из зоны суженного просвета. Таким образом, раскрывается альтерирующее действие матриксной металлопротеиназы-2 в отношении эпителиального слоя пищевода, приводящее к поддержанию и усугублению продуктивного эзофагита, в патогенезе развития рубцовых стенозов.

Расщепление компонентов соединительнотканного каркаса с предшествующим клеточным цитолизом неизменно приводит к деструкции, дестабилизации и деформации эпителиального пласта, что в свою очередь запускает каскад патофизиологических реакций, направленных на восстановление целостности утраченной структуры, затрагивающих практически все слои пищеводной стенки. Морфологическими проявлениями инициации патологического регенераторного процесса в слизистой слое выступает чрезмерно повышенная митотическая активность клеток, приводящая к существенному увеличению количества и высоты поверхностных слоев, характеризующихся нарушением структуры и стратификации. Развитие грануляционной ткани отмечалось лишь в двух случаях глубоких эрозивных дефектов. В пределах собственной соединительнотканной пластинки и подслизистого слоя, согласно полученной морфологической картине, отражением патологической репарации выступает фиброз с хаотичным разрастанием соединительнотканых пучков и выраженным накоплением коллагена наряду с сокращением сосудов. Основными клеточными элементами, а в то же время источниками волокнистых структур, рубцовой ткани являются собственные клетки пищеводной стенки – фибробласты. Острая деструкция приводит к высвобождению в зону некроза основных стимуляторов роста и активности фибробластов – фактора роста фибробластов (FGFs), причем впоследствии вновь

образованные клетки сами становятся источниками цитокина, стимулирующего новые клеточные циклы деления и дифференцировки [159; 216]. Важно отметить, что увеличение фибробластного пула, возникающее под воздействием избыточно синтезированного FGFs, приводит к общему увеличению локального содержания продуктов их синтеза и секреции, основным из которых является тропоколлаген, составляющий структурную основу коллагеновых волокон. Иммуногистохимия к антителам к FGFs продемонстрировала, что основным поставщиком фактора роста фибробластов выступают макрофаги. Активное участие представителей системы неспецифической резистентности, являющихся первичным звеном иммунного ответа, в патологическом течении уже сформировавшихся рубцовых сужений пищевода является подтверждением необратимости и цикличности возникающих патофизиологических процессов в пищеводной стенке. По нашим данным, роль макрофагов отслеживается как на уровне альтерации – повышенная экспрессия MMP-2 –, так и на уровне рубцовой перестройки ткани, что выражается повышенным стимулом роста, дифференцировки и синтетической активности основного клеточного элемента рубца. Экспрессирующая активность фибробластов на этом уровне исследования в отношении MMP-2 и FGFs, превышающая норму, но уступающая клеткам воспаления, в соотношении с морфологической картиной выявленных изменений сигнализирует о преобладании синтетических процессов и нарушении равновесия в системе синтез-распад. С нашей точки зрения, усиление выброса MMP-2 фибробластами относительно контрольных показателей в пределах подслизистой стромы и подслизистого слоя является ответом на усиленный коллагеновый синтез, стимулированный затяжным деструктивно-воспалительным процессом и направленным на восстановление целостности стенки. Очевидно, что процессы расщепления коллагеновых волокон у больных с рубцовыми сужениями пищевода сохраняются и в стадии сформированного рубца, однако, темпы его, очевидно, остаются несоотнесимыми с темпом рубцевания, основным свидетельством чему является морфологически выявленная в подслизистой зоне при окраске по Ван-Гизону зрелая фиброзная ткань в виде хаотичного

разрастания соединительнотканых пучков. Помимо этого, исследование показало выраженное накопление коллагена наряду с сокращением числа сосудов. Факт сосудистой инволюции, по данным иммуногистохимии, коррелирует с повышенной экспрессией матриксной металлопротеиназы-2 клетками эндотелия относительно контрольных показателей. По нашему мнению, чрезмерная эндотелиальная экспрессия является проявлением запущенной адаптивной сосудистой реакции к развившемуся оксидантному стрессу и активации процесса неоваскуляризации стенки, находящейся в состоянии гипоксии. Причем, если при формировании сужения причина ишемии заключается в массивной деструкции, то в стадии сформированного стеноза – в чрезмерном разрастании соединительной ткани, сдавливающей мелкие сосуды подслизистой зоны. Помимо сосудистых структур сдавлению рубцом также подвергаются нервные и мышечные волокна, в результате чего являются эзофагеальный спазм и атрофия гладких мышц [31; 64]. Отличительной чертой постожоговых и пептических рубцов, обуславливающей компрессию, является обширность их распространения, способствующая нередко вовлечению не только стромы и подслизистого слоя, но и слизистой оболочки, являющейся конечной точкой для мигрирующих в зону воспаления из сосудистого русла по нижележащим слоям нейтрофилов. Иммуногистохимическое исследование с антителами к фактору роста фибробластов показало наличие хромометки в цитоплазме нейтрофилов, инфильтрирующих воспаленную слизистую. Известно, что микроциты способны лишь в ничтожно малом количестве синтезировать в межклеточное пространство FGFs, кроме того, морфохарактеристики метки характеризовали обнаруженный белок не как синтезированный, а как подвергшийся фагоцитозу [159]. По нашему мнению, процесс фагоцитоза FGFs нейтрофилами осуществляется во время миграции из сосудистого русла при преодолении подслизистой зоны с избыточно синтезированным в межклеточное пространство фактором роста фибробластов. Впоследствии белок в цитоплазме нейтрофила достигает слизистого слоя, где по мере гибели микроцита высвобождается, нередко, с сохранением своих биологических свойств. Итогом описанного феномена является синтез

соединительнотканых структур при рубцовых сужениях пищевода постожоговой и пептической этиологии за пределами их естественной локализации – подслизистого слоя.

Положительная клиническая динамика, проявляющаяся полным или частичным купированием дисфагии с исчезновением болей и появлением стула в случаях его нарушения, как правило, прослеживается к 3–5 суткам эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы и, как правило, зависит от исходных данных: степени сужения и выраженности эзофагита. При эзофагоскопии в эти сроки отмечается постепенное расширение просвета стенозированный участка, позволяющее увеличивать калибр используемого гастроскопа, наряду с выраженным стиханием воспалительного процесса, макроскопически проявляющегося уменьшением отека слизистой, исчезновением контактной кровоточивости и налета фибрина и эпителизацией эрозий по периферическим зонам. Синхронно с описанными изменениями при хроматографическом исследовании обнаруживается повышение уровня локального содержания гидроксипролина, являющегося индикатором инициации распада коллагеновых волокон. Причина активации протеолиза волокнистых структур рубца раскрывается благодаря результатам иммуногистохимического анализа. Под воздействием аргоновой плазмы на 5 сутки применяемого лечения в эпителиальном пласте происходит снижение уровня содержания IL-8 сопутствующим уменьшением количества активных нейтрофилов и общей экспрессирующей в отношении MMP-2 активности всего их клеточного пула. По нашему мнению, таким образом осуществляется стимулированное аргоновой плазмой подавление патологического альтерирующего действия нейтрофилов и синтезируемой ими коллагеназы на структурные компоненты слизистого слоя. Кроме того, в процессе лечения отмечалось увеличение локального содержания HSP70, что с учетом стихания воспаления в слизистой сигнализирует об активации цитопротективного действия белка теплового шока с подавлением провоспалительного. Купирование альтерации поверхностных слоев пищеводной стенки, являющейся первичным звеном в патогенезе рубцово-воспалительного

процесса, прерывает запущенный необратимый цикл патофизиологических изменений, развивающихся на фоне химического ожога и длительно текущего пептического рефлюкс-эзофагита. Кроме того, постепенная дилатация суженного участка сопровождается повышением экспрессирующей в отношении MMP-2 активности фибробластов, составляющих основу стромы и сформированного соединительнотканного рубцового массива подслизистой зоны. Данный факт сигнализирует об инициации процесса «ремоделирования» рубцовой ткани, первый этап которого заключается в распаде старых коллагеновых волокон подслизистой зоны, отличительной чертой которых является наличие множества прочных внутримолекулярных и межмолекулярных поперечных связей, определяющих ригидность пищеводной стенки и неподвижность слизистого слоя относительно нижележащих. Помимо вышесказанного, принципиально важно отметить, что усиление уровня экспрессии MMP-2 фибробластами напрямую коррелирует с локальным содержанием HSP90a, обладающего в отношении металлопротеиназы-2 шаперонной активностью, а, следовательно, способствующего усилению ее эффекта и увеличению продолжительности действия. Вторым этапом перестройки выступает организация рыхлого волокнистого соединительнотканного пласта подслизистой зоны за счет оптимальной ориентации клеточных элементов и волокнистых структур. Известно, что основным регулятором синтеза соединительной ткани является фактор роста фибробластов, стимулирующий как процессы клеточного деления, так и процессы формирования волокнистых структур, причем, важно отметить, что в условиях относительной нормы данный процесс является автономным, поскольку основным источником FGFs и субстратом для его стимулирующего действия являются фибробласты. В связи с данным фактом, в рамках нашего исследования, индикатором второго этапа «ремоделирования» рубца выступает изменение степени экспрессии FGFs собственными клетками пищеводной стенки – фибробластами. По мере проводимого лечения параллельно с инициацией коллагенового распада усиливается экспрессия FGFs фибробластами подслизистого слоя, сигнализирующая о запуске формирования нового

соединительнотканного пласта, отличающегося от ранее избыточно сформированного меньшим объемом, что макроскопически и клинически проявляется расширением зоны стеноза и восстановлением питания. Также необходимо отметить, что немаловажным фактором успешного «ремоделирования» является васкуляризация тканей, осуществляемая за счет неоваскулогенеза, подтверждением активного темпа которого является высокая степень экспрессии MMP-2 клетками эндотелия, зафиксированная в процессе применяемого лечения. Иммуногистохимическим доказательством лидирующей роли фибробластов в стимулированном и контролируемом синтезе нового соединительнотканного пласта является снижение экспрессирующей активности макрофагов в отношении фактора роста фибробластов и значительное уменьшение пула нейтрофилов с фагоцитированным FGFs.

Окончание курса эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы сопровождалось полным исчезновением дисфагии, восстановлением естественного питания, увеличением веса и нормализацией стула. Эндоскопическая и рентгенологическая картины свидетельствовали о дилатации зоны сужения и полном купировании воспаления. Макроскопические изменения полноценно объяснялись результатами микроскопирования биоптатов больных на 14 сутки с момента последнего сеанса. Гистогаммы пищевода после лечения характеризовались нормализацией высоты слизистой и стратификации, уменьшением количества поверхностных слоев с тяжелыми дегенеративными изменениями, снижением количества клеток воспаления в пределах слизистой и подслизистой слоев, восстановлением нормальных показателей митотической активности. Характерными изменениями подслизистой зоны явились резкое сокращение объема воспалительного инфильтрата и умеренное уменьшение объема соединительной ткани. Морфологические признаки полного стихания воспаления напрямую коррелировали со снижением содержания провоспалительного цитокина IL-8 и белков теплового шока 70 и 90a, а также минимализацией уровня экспрессии MMP-2 клетками воспаления слизистой слоя. Наряду с сокращением объема соединительной ткани в подслизистой зоне

жидкостная хроматография продемонстрировала нормализацию уровня локального содержания гидроксипролина, а иммуногистохимия в свою очередь – достижение минимальных значений показателями экспрессии MMP-2 и FGFs всеми целевыми клетками. Причем, немаловажным критерием купирования гипоксии и оксидантного шока, являющихся одними из ведущих причин клеточной деструкции, является нормализация уровня экспрессии MMP-2 эндотелиальными клетками.

Таким образом, эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы является высокоэффективным методом внутрипросветного лечения пациентов с рубцовыми сужениями пищевода. Основное преимущество метода заключается в достижении дилатирующего эффекта за счет непосредственного воздействия на ключевые этапы патогенеза воспаления и рубцевания, что обуславливает достижение стойкого расширения просвета пищевода, не требующего поддерживающих дилатаций. Кроме того, неоспоримыми достоинствами метода являются безопасность, атравматичность и техническая простота исполнения.

Полученные данные наглядно демонстрируют перспективность и целесообразность применения эндоскопического лечения с использованием энергии аргоновой плазмы у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода постожоговой и пептической этиологии. Кроме того, становится очевидным, что принципиально важным фактором клинического успеха в лечении патологических состояний, обусловленных необратимым деструктивно-воспалительным процессом, является соблюдение традиций патогенетически обусловленного подхода.

## ВЫВОДЫ

1. Эндоскопическая аргоноплазменная реканализация доброкачественных рубцовых сужений пищевода – малотравматичный и эффективный способ лечения, позволяющий достичь выраженный клинический эффект за короткий срок. Хорошие исходы получены в 55,8 % случаев, удовлетворительные – в 26,9 %. Максимальный суммарный процент хороших результатов достигнут у пациентов с непротяженными посттравматическими (71,4 %) и пептическими (58,8 %) сужениями.

2. Эндоскопическое лечение с использованием аргонной плазмы способствует развитию стойкого клинического эффекта, непосредственным отражением которого является сокращение кратности курсов в 2,2 раза и увеличение периода ремиссии в 1,4 раза относительно показателей группы бужирования.

3. Под воздействием аргонной плазмы у пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода в 90,2 % случаев отмечается купирование эндоскопических признаков эрозивного и катарального эзофагита, сочетающееся со снижением локального содержания провоспалительного цитокина IL-8 в 6,3 раза, белков теплового шока HSP70 и HSP90a на 60 % и в 2,3 раза соответственно.

4. По окончании курса эндоскопической аргоноплазменной реканализации в слизистом и подслизистом слоях стенозированного участка отмечается уменьшение лейкоцитарной инфильтрации в 7,2 и 5,5 раз соответственно, снижение митотической активности эпителия на 67 %, уменьшение толщины эпителиальной выстилки в 3 раза и нормализация стратификации слоев наряду с умеренным сокращением объема соединительной ткани в субэпителиальной зоне.

5. У пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями в биоптатах пищевода регистрируется повышение уровня экспрессии MMP-2 нейтрофилами и макрофагами в 11 и в 5 раз соответственно. Под воздействием

аргоновой плазмы происходит снижение экспрессирующей функции клеток воспаления в пределах слизистого слоя на 16 % с одновременным ростом синтетической активности фибробластов в отношении MMP-2 в пределах стромы слизистой и подслизистой зоны на 33 %.

6. По мере проведения аргоноплазменной реканализации у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода происходит повышение на 67,5 % локального содержания продукта распада коллагена – гидроксипролина. По окончании лечения и достижении максимального расширения стенозированного просвета концентрация гидроксипролина возвращается к первоначальному уровню.

7. У пациентов с рубцовыми сужениями пищевода под воздействием аргоновой плазмы на фоне реканализации зоны стеноза отмечается повышение на 60 % уровня экспрессии FGFs ключевым его продуцентом (фибробластами), что является фактором инициации ремоделирования соединительнотканного каркаса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода постожоговой и пептической этиологии показано применение эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы. Максимальная результативность метода отмечается при непротяженных постожоговых и пептических сужениях I–III степени.

2. При пептических стриктурах, возникающих на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, рекомендуется проведение аргоноплазменной реканализации на этапе предоперационной подготовки перед проведением антирефлюксного оперативного пособия.

3. Эндоскопическую аргоноплазменную реканализацию рекомендуется выполнять бесконтактно в режиме монополярной спрей-коагуляции с мощностью переменного тока 25 Вт, скоростью подачи аргона 1 л/мин в течение 5–6 сек, количество воздействий за один сеанс составляет от 3 до 5. Сеансы дилатации необходимо проводить ежедневно до полного восстановления пассажа пищи по пищеводу. Продолжительность курса лечения зависит от степени сужения и выраженности эзофагита и в среднем составляет 5–7 дней.

4. Основными критериями эффективности являются: полное купирование клинических проявлений дисфагии, нормализация эндоскопической картины слизистой пищевода, дилатация зоны стеноза до 12 мм и более.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АПК	аргоноплазменная коагуляция
БТШ	белки теплового шока
ГПОД	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИСП	индуктивно-связанная плазма
ММР-2	матриксная металлопротеиназа-2
НГМУ	Новосибирский государственный медицинский университет
РНЦХ	Российский национальный центр хирургии
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
FGFs	фактор роста фибробластов
GAVE	желудочные антральные сосудистые эктазии
HSP70	белок теплового шока 70
HSP90a	белок теплового шока 90a
IL-8	интерлейкин-8
PBS	забуференный физиологический раствор

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абакумов, М. М. Энтеральное питание у больных с язвенными и постожоговыми стриктурами пищевода и выходного отдела желудка / М. М. Абакумов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 76–82.
2. Абилов, К. У. Сравнительная оценка качества жизни пациентов после лапароскопических антирефлюксных операций [электронный ресурс] / К. У. Абилов, И. С. Волчкова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5895>
3. Аванесян, А. А. Возможности применения аргоноплазменной коагуляции в «гибкой» эндоскопии при лечении новообразований желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиальной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / Аванесян Альбина Арташевна ; НИИ онкол. им. проф. Н. Н. Петрова. – СПб., 2006. – 33 с.
4. Авдеева, А. С. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) / А. С. Авдеева, Е. Н. Александрова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 1. – С. 79–84.
5. Акбашева, О. Е. Система протеиназы-ингибиторы и содержание гидроксипролина в плазме крови и ткани печени при фиброзе / О. Е. Акбашева, Е. В. Белобородова, Н. П. Чежина // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 34–35.
6. Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О. Е. Акбашева [и др. ] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 31–38.
7. Алексеенко, С. И. Химические ожоги пищевода у детей: особенности диагностики, лечения и профилактики осложнений : автореф. дис. ... канд. мед.

наук : 14.00.14; 14.00.35 / Алексеенко Светлана Иосифовна ; С.-Петербург. науч.-исслед. ин-т уха, горла, носа и речи. – СПб., 2006. – 23 с.

8. Аллахвердян, А. С. Восстановительные операции при сочетанных ожоговых стриктурах пищевода и желудка / А. С. Аллахвердян, С. М. Джафаров, А. А. Бакиров // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 18–24.

9. Аллахвердян, А. С. Лечение сочетанных рубцовых стриктур грудного отдела пищевода и желудка / А. С. Аллахвердян // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2003. – № 3. – С. 61–67.

10. Аллахвердян, А. С. Роль антисекреторной терапии в профилактике рестенозов после бужирования послеожоговых стриктур пищевода [электронный ресурс] / А. С. Аллахвердян, В. С. Мазурин, В. А. Исаков // Consilium-Medicum. – 2007. – Т. 9, № 7. – Режим доступа : DOI: [http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07\\_07/5.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/07_07/5.shtml)

11. Андрианов, В. А. Результаты эзофагофарингопластики толстой кишкой при сочетанных рубцовых стриктурах пищевода и глотки / В. А. Андрианов // Анналы хирургии. – 2008. – № 4. – С. 18–25.

12. Ануфриев, А. В. Опыт эндоскопического лечения рубцовых сужений пищевода / А. В. Ануфриев, Н. Ю. Жураева // VI Московский междунар. конгр. по эндоскопической хирургии : сборн. тез. – М., 2002. – С. 31–33.

13. Аргоновая плазма: патогенетическое лечение возрастных изменений кожи / И. Е. Жукова [и др.] // Эстетическая медицина. – 2016. – № 3. – С. 311–319.

14. Аргоноплазменная коагуляция при язвенном гастродуоденальном кровотечении / А. И. Брегель [и др.] / Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С. 26–27.

15. Ахалазия кардии : методические рекомендации для врачей / М. П. Королев [и др.]. – СПб. : СПбГМУ, 2016. – 67 с.

16. Ахмедов, В. А. Рефлюксная болезнь и органы-мишени / В. А. Ахмедов. – М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 128 с.

17. Ачилова, Г. А. Эндоскопические, морфологические и биохимические изменения слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью // Врач-аспирант. – 2009. – № 7. – С. 518–524.

18. Бакиров, А. А. Восстановительные операции при сочетанных ожоговых стриктурах пищевода и желудка / А. А. Бакиров // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 19 – 23.

19. Бакиров, А. А. Тотальная пластика пищевода при его стриктурах / А. А. Бакиров // Вестник хирургии. – 2001. – № 1. – С. 53–57.

20. Бакиров, А. А. Хирургическое лечение ожоговых стриктур пищевода / А. А. Бакиров // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 4. – С. 45–49.

21. Баландина, И. А. Прогнозирование рубцовых стриктур пищевода и внутрипросветное лечение послеожоговой непроходимости как профилактика их формирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Баландина Ирина Анатольевна ; Пермск. гос. мед. акад. – Саратов, 2003. – 20 с.

22. Баллонная эзофагопластика при лечении рубцовых стриктур пищевода / Л. В. Матвеева [и др.] // I международная конференция по торакоабдоминальной хирургии : сб. тез. – М., 2008. – С. 117.

23. Барашков, Г. К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника / Г. К. Барашков. – М. : Бином, 2011. – 512 с.

24. Батаев, С.-Х. М. Качество жизни пациентов после колоэзофагопластики, выполненной в детском возрасте. / С.-Х. М. Батаев, А. Ю. Разумовский, Э. А. Степанов // Хирургия. – 2002. – № 5. – С. 49–53.

25. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2010. – 401 с.

26. Богонина, О. В. Прогнозирование и профилактика рубцовых стриктур пищевода после химических ожогов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Богонина Ольга Владимировна ; Мордовск. гос. ун-т им. Н. П. Огарева. – Саранск, 2013. – 19 с.

27. Болезни искусственного пищевода / Д. А. Балалыкин [и др.]. – М. : Видар, 2008. – 673 с.

28. Бужирование пищевода – составная часть хирургического лечения

рубцовых стриктур на современном этапе / А. С. Аллахвердян [и др.] // VI Московского междунар. конгр. по эндоскопической хирургии : сб. тез. – 2002. – С. 21–23.

29. Бурковская, В. А. Протеолитическая деградация соединительной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / В. А. Бурковская, О. Е. Акбашева, А. В. Сморгон // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 62–66.

30. Возможности аргоноплазменной коагуляции в комплексной терапии тяжелых форм эндометриоза [электронный ресурс] / А. М. Жукембаева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 1. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-argonoplazmennoy-koagulyatsii-v-kompleksnoy-terapii-tyazhelyh-form-endometrioza-1>

31. Волков, С. В. Химические ожоги пищевода и желудка (Эндоскопическая диагностика и лазеротерапия) / С. В. Волков, А. С. Ермолов, Е. А. Лужников. – М. : ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 120 с.

32. Восстановление проходимости стриктур трубчатых органов металлическими сетчатыми протезами у неоперабельных онкологических больных пожилого возраста / Б. И. Долгушин [и др.] // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, № 6. – С. 15–25.

33. Выявляемость пищеводных осложнений ГЭРБ среди жителей Ленинградской области (по данным эзофагогастродуоденоскопии) / Д. И. Василевский [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 12–16.

34. Галлингер, Ю. И. Эндоскопическое лечение рубцовых стенозов пищевода / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 5. – С. 33–39.

35. Галлингер, Ю. И. Стриктуры пищевода: лечебная стратегия. Эндоскопические методы лечения / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 73.

36. Гастроэзофагеальный рефлюкс – фактор риска малигнизации послеожоговых и пептических стриктур пищевода / А. С. Аллахвердян [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – № 2. –Гастроэнтерология (прил.). – С. 18–22.

37. Годжелло, Э. А. Восьмилетний опыт стентирования злокачественных стенозов пищевода и пищеводных анастомозов металлическими протезами / Э. А. Годжелло, М. В. Хрусталева, И. В. Титова // Доктор Ру. – 2015. – № 2–2. – С. 64–65.

38. Годжелло, Э. А. Основопологающие принципы эндоскопического лечения рубцовых сужений пищевода и пищеводных анастомозов / Э. А. Годжелло, М. В. Хрусталева, Ю. И. Галлингер // Доктор. Ру. – 2015. – № 2-2. – С. 64–65.

39. 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. 5–10.

40. Годжелло, Э. А. Эндоскопическое протезирование стенозов пищевода и кардии саморасширяющимися металлическими стентами : методические рекомендации для врачей / Э. А. Годжелло, М. В. Хрусталева, Ю. И. Галлингер. – ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б. В. Петровского», 2016. – 67 с.

41. Голуб, А. М. Результаты лечения послеоперационных рубцовых сужений пищевода и его соустьей с помощью АИГ-лазера “Радуга-1” / А. М. Голуб // Клиническая онкология : сб. тр. / под ред. Ю. Е. Демидчика – 1999. – С. 246–249.

42. Гурьянов, А. А. Эндохирургия доброкачественных заболеваний и повреждений пищевода : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Гурьянов Андрей Александрович ; Алтайск. гос. мед. ун-т. – Барнаул, 2014. – 43 с.

43. Джафаров, Ч. М. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога / Ч. М. Джафаров, Э. Ч. Джафаров // Вестник хирургии им. Н. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 5. – С. 36–38.

44. Джафаров, Ч. М. Хирургическое лечение рубцовой стриктуры

пищевода и желудка после химического ожога / Ч. М. Джафаров, Э. Ч. Джафаров // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 25–28.

45. Джулай, Г. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы : методические рекомендации для врачей / Г. С. Джулай, Е. В. Секарева ; под ред. В. В. Чернина. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 48 с.

46. Евдонин, А. Л. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции / А. Л. Евдонин, Н. Д. Медведева // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 2. – С. 130–137.

47. Жуков, В. И. Уровень фактора некроза опухолей альфа и активность матриксной металлопротеиназы-2 при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – Т. 27, № 18 (189). – С. 150–153.

48. Задоя, И. П. Комплексное лечение химического ожога и рубцового сужения пищевода / И. П. Задоя // Российская оториноларингология. – 2006. – № 1. – С. 89–92.

49. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э. В. Земцовский. – СПб. : Ольга, 2007. – 80 с.

50. Иванов, В. В. Последствия поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта вследствие случайного употребления детьми агрессивных химических веществ / В. В. Иванов, О. С. Бессонова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 336–337.

51. Ивашкин, В. Т. Болезни пищевода и желудка : краткое практическое руководство / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин. – М. : МЕДпресс–информ, 2002. – 144 с.

52. Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGF $\beta$ 1), маркеров воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Иванникова [и др.] // Кардиология. Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 64–70.

53. Использование Nd-YAG лазера и аргоноплазменного скальпеля в лечении каллезной язвы желудка / Г. П. Рычагов [и др.] // *Здравоохранение.* – 2002. – № 10. – С. 42–44.
54. Клеменов, А. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.
55. Климашевич, А. В. Результаты мини-инвазивного лечения послеожоговых рубцовых стриктур пищевода / А. В. Климашевич // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б. В. Петровского.* – 2014. – № 3. – С. 99–104.
56. Климашевич, А. В. Современные методы внутрисветного лечения и профилактика послеожоговых рубцовых стриктур пищевода // *Ульяновский медико-биологический журнал.* – 2014. – № 2. – С. 18–26.
57. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии / А. А. Ахмедов [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2013. – № 2. – С. 77–79.
58. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин [и др.] // *Клиническая нефрология.* – 2011. – № 4. – С. 31–35.
59. Консервативное лечение рубцового сужения пищевода / А. А. Абдуллаев [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке : электронный научно-образовательный вестник.* – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 23.
60. Кореновский, Ю. В. Референтные значения концентраций матриксных металлопротеиназ ММП-1, ММП-2, ММП-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ТИМП-1 в амниотической жидкости в родах при физиологически протекающей беременности / Ю. В. Кореновский, О. В. Ремнева // *Биомедицинская химия.* – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 96–98.
61. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники. Практическое руководство / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 96 с.
62. Королев, М. П. Лечение больных с сочетанными ожоговыми стриктурами пищевода и желудка / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, О. Л. Макарова

// Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164. – С. 70.

63. Королев, М. П. Осложнения эндоскопического стентирования стриктур пищевода / М. П. Королев, Л. Е. Федотов, А. А. Смирнов // Клиническая эндоскопия. – 2009. – № 3. – С. 14.

64. Королев, М. П. Диагностика и лечение ожоговых сужений пищевода и желудка / М. П. Королев. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 245 с.

65. Криодеструкция рубцового стеноза пищевода с использованием закиси азота / В. И. Пономарев [и др.] // Детская хирургия. – 2006. – № 3. – С. 47.

66. Кузник, Б. И. Белки теплового шока, атеросклероз, ДВС-синдром и тромбоз / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков // Проблемы клинической медицины. – 2009. – № 1. – С. 110–119.

67. Лапароскопическая фундопликация при лечении пептических стриктур пищевода / А. С. Аллахвердян [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 195.

68. Лебедев, Н. В. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями / Н. В. Лебедев, А. Е. Климов, В. А. Петухов // Хирургия. – 2016. – № 6. – С. 52–56.

69. Лечение ожогов пищевода и их осложнений у детей / А. М. Шамсиев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 1. – С. 60–64.

70. Лечение пациентов с трахеопищеводным свищом и мультифокальным стенозом гортани и трахеи / В. Д. Паршин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 69–72.

71. Марийко, В. А. Видеоторакоскопическая экстирпация пищевода при рубцовых стенозах / В. А. Марийко, В. С. Нечай, В. В. Гаврилов // VI Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии : сб. тез. – М., 2002. – С. 215–216.

72. Матвеева, Л. В. Оптимизация внутрипросветных методов лечения

рубцовых стриктур пищевода / Л. В. Матвеева, А. В. Смолькина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 19–24.

73. Матвеева, Л. В. Оптимизация внутрисветных методов лечения рубцовых стриктур пищевода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Матвеева Любовь Владимировна ; Ульяновск. гос. ун-т. – Ульяновск, 2010. – 23 с.

74. Матриксные металлопротеиназы и белки острой фазы при воспалительном процессе легкого у детей / Н. А. Дорохов [и др.] // В мире научных открытий. – 2016. – № 2 (74). – С. 10–24.

75. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах. Обзор / Л. Н. Рогова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 2. – С. 86–89.

76. Местная эзофагопластика у больных с ожоговыми стриктурами пищевода / А. Ф. Черноусов [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 6. – С. 4–8.

77. Методы эндоскопического лечения при стенозирующем раке верхних отделов ЖКТ: выбор стента, способа реканализации и стентирования в зависимости от уровня поражения пищевода, желудка или 12 п/кишки [электронный ресурс] // П. В. Павлов [и др.] // XV Съезд общества эндохирургов России : материалы съезда – М., 2012 : Режим доступа: <http://www.laparoscopy.ru/doktoru/conference.php?id=13>

78. Моргунова, Е. Н. Результаты лечения химических ожогов пищевода / Е. Н. Моргунова, И. Н. Малахов, С. В. Тимофеев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 112–113.

79. Морфологическая характеристика изменений в зоне ожога пищевода в случае применения в терапии Мексидола / В. И. Никольский [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 3 (31). – С. 19–29.

80. Музыка, С. В. Возможности эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в онкологии / С. В. Музыка, А. Б. Виницкая, А. В. Федосеева // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 345–349.

81. Мяукина, Л. М. Алгоритм диагностики и лечения больных

послеожоговыми рубцовыми сужениями пищевода / Л. М. Мяукина, А. В. Филин // VII Московский междунар. конгр. по эндоскопической хирургии : сб. тез. / под ред. Ю. И. Галлингера. – М., 2003. – С. 258–260.

82. Наблюдение идиопатического рубцового стеноза трахеи / В. Г. Зенгер [и др.] // Российская оториноларингология. – 2008. – № 2. – С. 107–110.

83. Нейросетевая модель в лечении и профилактике формирования постожоговых рубцовых стриктур пищевода / А. В. Климашевич [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 65–70.

84. Некоторые клинические и морфологические особенности развития плоскоклеточного рака на фоне послеожоговых и пептических стриктур / А. С. Аллахвердян [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15, № 3. – С. 20–24.

85. Никитин, Н. Д. Лечение патологии шейки матки методом аргоноплазменной коагуляции / Н. Д. Никитин, В. А. Кулавский, Е. Л. Симакова // Широкополосная радиоволновая хирургия в акушерстве и гинекологии : сб. науч. статей. – Екатеринбург, 2012. – 76 с.

86. Никольский, В. И. Результаты лечения больных с доброкачественными стриктурами пищевода / В. И. Никольский, А. В. Климашевич // Сб. материалов Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Анапа, 2009. – С. 245–246.

87. Оглоблин, А. Л. Пептический стенозирующий рефлюкс-эзофагит : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Оглоблин Александр Леонидович ; СПб. гос. ун-т. – СПб., 2009. – 20 с.

88. Оленева, М. А. Аргоноплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении / М. А. Оленева, Л. Н. Есипова, Ю. Д. Вученович // Status Praesens. – 2011. – № 61. – С. 86–87.

89. Определение оптимальных сроков стентирования пищевода на модели химического ожога пищевода в эксперименте / В. И. Никольский [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 2 (30). – С. 15–22.

90. Оптимальные сроки баллонной дилатации ожоговых стенозов пищевода / В. Н. Перепелицин [и др.] // Эндоскопическая хирургия (тезисы докладов V Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии). – 2002. – № 3. – С. 41.

91. Оптимальный способ бужирования пищевода при послеожоговых рубцовых стриктурах / А. В. Климашевич [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 88–91.

92. Опыт лечения пациентов с пищеводом Барретта методом аргон-плазменной абляции / В. В. Анищенко [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2014. – Т. 17, № 4 (51). – С. 58–60.

93. Осложнения стентирования пищевода / А. Н. Смоляр [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 12. – С. 29–35.

94. Осложнения стентирования у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями пищевода / Ф. А. Черноусов [и др.] // XI съезд хирургов Российской Федерации : материалы съезда. – Волгоград, 2011. – С. 388–389.

95. Оценка эффективности лечения заболеваний шейки матки аргонплазменной коагуляцией у нерожавших женщин / Т. Е. Белокриницкая [и др.] // Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Пермь, 2008. – С. 8–9.

96. Пат. 2452956, Российская Федерация, МПК G01N 33/48 C12Q 1/00. Способ количественного определения коллагена в ткани / Виллануэва П. А., Макналти Э. К., Беникер Г. Д., Киесветтер К. ; заявитель и патентообладатель КейСиАйЛайсензинг, Инк. (US). – № 2009109113/15 ; заявл. 21.09.2007 ; опубл. 10.06.2012, Бюл. № 16 – 21 с.

97. Пат. 2491028, Российская Федерация, МПК А61 В 18/04. Способ лечения рубцового стеноза пищевода / Скажутина Т. В., Скажутина Л. Н., Цепелев В. Л., Скажутин В. Г., Степанов А. В., Крюкова В. В., Чугай О. А. ; заявитель и патентообладатель Читинская государственная медицинская академия. – № 2012123313/14 ; заявл. 05.06.12 ; опубл. 27.08.13, Бюл. № 24. – 3 с.

98. Патологические состояния после эзофагоколопластики /

Ю. В. Чикинев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 2. – С. 69–73.

99. Пептический стенозирующий эзофагит / М. П. Королев и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 2. – С. 83–86.

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

101. Петер, Д. С. Эндоскопическое лечение сложных стриктур и разрывов пищевода / Д. С. Петер // Эндоскопия. – 2013. – № 1. – С. 2–11.

102. Пластика пищевода толстой кишкой у больных с ожоговыми стриктурами пищевода / А. Ф. Черноусов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2003. – № 7 – С. 50–54.

103. Попков, Д. А. Показатели метаболизма коллагена при оперативном лечении врожденных укороченных нижних конечностей у детей и подростков / Д. А. Попков // Гений ортопедии. – 2004. – № 1. – С. 55–58.

104. Применение терапевтического воздействия аргоновой плазмы в терапевтической косметологии / А. И. Труханова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 2. – С. 21–30.

105. Принципы лечения сочетанных постожоговых рубцовых стриктур пищевода и желудка / З. М. Низамходжаев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 11–14.

106. Профилактика и лечение последствий тяжелой химической травмы пищевода у детей / Е. С. Бочарников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 61–62.

107. Профилактика и лечение рубцовых стриктур пищевода / А. В. Климашевич [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (1) – С. 63–68.

108. Пруткина, Е. В. Динамика синтеза белка теплового шока 70 в легких в зависимости от стадии экспериментального респираторного дистресс-синдрома / Е. В. Пруткина, А. В. Сепп, Н. Н. Цыбиков // Медицинская иммунология. – 2013. – № 4. – С. 335–342.

109. Пруткина, Е. В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора 2-го типа в легких в зависимости от стадии развития экспериментального респираторного дистресс-синдрома / Е. В. Пруткина, А. В. Сепп, Н. Н. Цыбиков // Архив патологии. – 2012. – № 6. – С. 23–27.

110. Пыцкий, В. И. Причины и механизмы ремоделирования органов при болезнях почек, сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме / В. И. Пыцкий // Журнал Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 4 (60). – С. 249–254.

111. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода / Е. В. Левченко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – № 2. – С. 302–309.

112. Результаты лечения рубцовых послеожоговых сужений пищевода / Ю. В. Чикинев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 122, № 7. – С. 82–86.

113. Реконструктивно-пластические операции на пищеводе у детей / В. А. Кожевников [и др.] // Детская хирургия. – 2008. – № 1. – С. 4–7.

114. Роль эндоскопического исследования в диагностике и лечении пептического стеноза пищевода / В. Н. Сотников [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 5. – С. 17–20.

115. Рубцовые стриктуры пищевода. Этиология. Клиника. Диагностика. Лечение : учебное пособие к практическим занятиям / Л. В. Матвеева [и др.]. – М., 2009. – 32 с.

116. Рудой, М. В. Дренирующие желудок операции при лечении сочетанных послеожоговых стриктур пищевода и желудка : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Рудой Михаил Владимирович ; Московс. обл. науч.-иссл. клин. ин-т им. М. Ф. Владимирского. – М., 2008. – 26 с.

117. Рукевич, С. Г. Эндоскопические методы диагностики и лечения химических ожогов пищевода у детей / С. Г. Рукевич // Детская больница. – 2014. – № 3 (57). – С. 36–41.

118. Савельев, В. С. Руководство по клинической эндоскопии / С. С. Савельев, Г. И. Лукомский, В. М. Буянов. – М. : Книга по требованию, 2013. – 542 с.

119. Сайфутдинов, Р. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Распространенность среди рабочих и служащих нефтяной промышленности Республики Татарстан. Особенность клинических проявлений и место в патологии желудочно-кишечного тракта / Р. Г. Сайфутдинов, Э. В. Трифонова, О. В. Рыжкова. – Казань : ИПЦ Экспресс-плюс, 2006. – 204 с.

120. Сапухин, Э. В. Профилактика и лечение послеожоговых сужений пищевода у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27, 14.00.35 / Сапухин Эдуард Владимирович ; Иркутск. гос. ин-т усов. врачей. – Иркутск, 2006. – 18 с.

121. Скажутина, Т. В. Внутрисветные дилатирующие методы лечения доброкачественных рубцовых стриктур пищевода [электронный ресурс] / Т. В. Скажутина, В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: [www.science-education.ru/128-22456](http://www.science-education.ru/128-22456)

122. Смирнов, А. К. Лечение и профилактика рубцовых стенозов пищевода и желудка после химических ожогов у детей : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.27 / Смирнов Александр Константинович ; Алтайск. гос. мед. ун-т. – Барнаул, 2009. – 40 с.

123. Смирнов, А. К. Осложнения при лечении рубцовых стенозов пищевода у детей / А. К. Смирнов, В. А. Кожевников, Д. Г. Полухин // Актуальные вопросы детской хирургии : материалы межрегион. науч.- практ. конф., посвящ. 70-летию кафедры детской хирургии Омской гос. мед. академии. – Омск, 2008. – С. 53–55.

124. Смирнов, А. К. Реканализация рубцовых стенозов пищевода у детей / А. К. Смирнов, В. А. Кожевников, Д. Г. Полухин // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 3 (15). – С. 30–32.

125. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов / Э. А. Годжелло, Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталева [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 2. – С. 97–104.

126. Современные аспекты лечения рубцовых стриктур пищевода / Л. Р. Зарипов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 3. – С. 35–39.

127. Современные методы внутрипросветного лечения и профилактики послеожоговых рубцовых стриктур пищевода [электронный ресурс] / А. В. Климашевич [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 2. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-vnutriprosvetnogo-lecheniya-i-profilaktiki-posleozhogovyh-rubtsovyh-striktur-pischevoda>

128. Современные технологии в лечении рубцовых стриктур пищевода / З. М. Низамходжаев [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – Т. 15. – № 2. – С. 54–61.

129. Соколова, Ю. Б. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Соколова Юлия Борисовна ; Московск. мед.-стом. ун-т им. А. И. Евдокимова. – М., 2012. – 32 с.

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

131. Способ прогнозирования рубцовых стриктур пищевода после химических ожогов / А. В. Климашевич [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2-1. – С. 79–82.

132. Сравнительная оценка различных способов эзофагогастропластики / П. П. Шипулин [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 12. – С. 36–39.

133. Сравнительная оценка стандартной и видеоассистированной экстирпации пищевода / Ю. В. Чикинев [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Сер. биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 163–168.

134. Тактика профилактики и лечения рубцовых стриктур в комплексе оказания помощи больным с ожогами пищевода / В. В. Булынин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 1. – С. 16–20.

135. Филипенко, П. С. Роль дисплазии соединительной ткани в

формировании пролапса митрального клапана / П. С. Филипенко, Ю. С. Малоокая // Клиническая медицина. – 2006. – № 84 (12). – С. 13–19.

136. Хаджибаев, А. М. Эндоскопическая диагностика и лечение химических ожогов пищевода / А. М. Хаджибаев // Хирургия Узбекистана. – 2007. – № 3. – С. 46.

137. Хирургическое лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний пищевода / Ю. В. Чикинев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 5. – С. 25.

138. Хирургическое лечение сочетанных ожоговых стриктур пищевода и желудка / Н. Р. Рахметов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 11. – С. 17–19.

139. Цепелев, В. Л. Влияние регуляторных пептидов на продукцию провоспалительных цитокинов [Электронный ресурс] / В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 147–150. Режим доступа: <http://www.chitgma.ru/zmv2/journal/2015/2/27.pdf>

140. Цепелев, В. Л. Механизмы действия регуляторных пептидов при иммунодефицитных состояниях и воспалении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Цепелев Виктор Львович ; Чит. гос. мед. акад. – Чита, 2003. – 40 с.

141. Цыбиков, Н. Н. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему у больных с открытоугольной глаукомой / Н. Н. Цыбиков, Н. А. Юдина // Сибирский медицинский журнал. – 2012 – Т. 115, № 8. – С. 72–74.

142. Чепик, Д. А. Современные направления пластики пищевода у больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода / А. Д. Чепик // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 154–167.

143. Черноусов, А. Ф. Хирургия пищевода: руководство для врачей / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский, Ф. С. Курбанов. – М. : Медицина, 2000. – 352 с.

144. Чикинев, Ю. В. Опыт использования аргоноплазменной коагуляции при лечении пациентов с пищеводом Барретта / Ю. В. Чикинев, Е. А. Дробязгин, М. С. Аникина // Актуальные вопросы эндоскопии : материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2015. – С. 47.

145. Чикинев, Ю. В. Лечение рубцовых сужений пищевода / Ю. В. Чикинев, Е. А. Дробязкин // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 4-1. – С. 94–100.
146. Шестаковская, Е. Е. Комбинированное хирургическое лечение пептических стриктур пищевода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Шестаковская Елена Евгениевна ; Московс. обл. науч.-иссл. клин. ин-т им. М. Ф. Владимирского. – М., 2013. – 25 с.
147. Шишко, В. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития : обзор литературы / В. И. Шишко, Ю. Я. Петрулевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (49). – С. 19–25.
148. Эзофагопластика у больных с ожоговыми стриктурами пищевода / Ю. В. Чикинев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 1. – С. 57–62.
149. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-2 клетками пищеводной стенки у больных с рубцовыми стриктурами, получавших эндоскопическое лечение ионизированной аргоновой плазмой [электронный ресурс] / Т. В. Скажуткина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 130–134. – Режим доступа: <http://www.chitgma.ru/zmv2/journal/2015/4/24.pdf>
150. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой при его доброкачественных заболеваниях / Ю. В. Чикинев [и др.] // Сибирский научный журнал. – 2009. – Т. 29, № 6. – С. 5–9.
151. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: второе издание / Н. Е. Чернеховская [и др.]. – 2-е изд. – М. : ИД МЕДпресс-информ, 2008. – 128 с.
152. Эндоскопическая реканализация и стентирование при раке пищевода у больных с дисфагией III–IV степени / В. В. Соколов [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. – 2004. – № 12. – С. 7.
153. Эндоскопическое лечение детей со стенозами пищевода различной этиологии / М. П. Королев [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. –

Т. 171, № 2. – С. 52–57.

154. Эндоскопическое лечение рубцовых стенозов пищевода с целью раннего восстановления энтерального питания / Т. В. Скажутина [и др.] // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2015. – № 32. – С. 28–32.

155. Эндохирургическое лечение пациентов с пищеводом Барретта / П. А. Платонов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 5. – С. 32.

156. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 71–81.

157. Эффективность применения аргоноплазменной коагуляции в акушерстве и гинекологии / А. С. Гаспаров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 33–36.

158. A modified self-expanding Niti-S stent for the management of benign hypopharyngeal strictures / M. Conio [et.al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2007. – № 65. – P. 714–720.

159. A novel approach for preventing esophageal stricture formation: olmesartan prevented apoptosis / M. Dereli [et.al.] // Folia Histochemica et Cytobiologica. – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 29–35.

160. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal strictures / J. L. Ramage [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2005. – № 100. – P. 2419–2425.

161. Acidic Fibroblast Growth Factor Promotes Endothelial Progenitor Cells Function via Akt/FOXO3a Pathway [electronic resource] / L. Huang [et al.] // Plos One. – 2015. – № 10 (6). – Mode of access : DOI: 10.1371/journal.pone.0129665

162. Advances in endoscopy and other diagnostic techniques / J. Olives [et.al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2004. – № 39 (2). – P. 589–595.

163. An Intractable Caustic Esophageal Stricture Successfully Managed with Sequential Treatment Comprising Incision with an Insulated-Tip Knife, Balloon Dilation, and an Oral Steroid [electronic resource] / W. Lee [et al.] // Clinical endoscopy. – 2016. – № 12. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2016.048>

164. Ananthkrishnan, N. Therapeutic options for management of pharyngoesophageal corrosive strictures / N. Ananthkrishnan, V. Kate, G. Parthasarathy // *Gastrointestinal Surgery*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 566–575.

165. Anastomotic diameters and strictures following esophagectomy and total gastrectomy in 256 patients / J. Johansson [et al.] // *World Journal of Surg.* – 2000. – № 24. – P. 78–84.

166. Application of the principles of myotomy and strictureplasty for treatment of esophageal strictures / K. D. Anderson [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2002. – № 37 (3). – P. 403–406.

167. Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach / I. Yusoff [et al.] // *Endoscopy*. – 2002. – № 34 (5). – P. 407–410.

168. Baron, T. H. Endoscopic management of esophageal strictures and fistula / T. H. Baron, M. L. Kochman // *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – № 10 (4). – P. 141–190.

169. Barrett's esophagus complicated with stricture: correlation between classification and the result of the different therapeutic options / I. Braghetto [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2002. – № 10. – P. 1228–1233.

170. Beilstein, M. C. Endoscopic incision of a refractory esophageal stricture: novel management with an endoscopic scissors / M. C. Beilstein, M. L. Kochman // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – № 61. – P. 623–625.

171. Bergler, W. F. Argon plasma coagulation (APC) surgery in otorhinolaryngology / W. F. Bergler // *Surgical Technology International*. – 2003. – № 11. – P. 79–84.

172. Brat, D. J. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis / D. J. Brat, A. C. Bellail, E. G. Van Meir // *Neuro Oncology*. – 2005. – Vol. 7. – P. 122–133.

173. Carvalho, S. D. Aspectos atuais da abordagem da esofagite de refluxocomplicada em crianças e adolescentes / S. D. Carvalho, R. C. N. Norton, F. J. Penna // *Revista Medica de Minas Gerais*. – 2004. – № 14. – S. 78–84.

174. Cauwe, B. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of

cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases / B. Cauwe, P. E. Van den Steen, G. Opdenakker // *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. – 2007. – № 42 (3). – P. 113–185.

175. Chen, H. Microsurgical reconstruction of the esophagus / H. Chen, Y. Tang // *Seminars in Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 19, № 3. – P. 235–245.

176. Chibisev, A. Post-corrosive late complications in esophagus and stomach-role of the esophageal rest / A. Chibisev // *Medical Archives*. – 2010. – Vol. 64, № 6. – P. 320–323.

177. Christopoulos-Geroulanos, G. Experience with esophageal dilatations in children / G. Christopoulos-Geroulanos // *Annals of gastroenterology*. – 2003. – № 16 (2). – P. 151–154.

178. Clinical characteristics and management of congenital esophageal stenosis: a report on 14 cases / S. Amai [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2003. – № 38. – P. 565–570.

179. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease / E. S. Dellon [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – № 7. – P. 1305–1313.

180. Comparative optical coherence tomography imaging of human esophagus: how accurate is localization of the muscularis mucosae / I. Cilesiz [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – № 56(6). – P. 852 – 857.

181. Comparison of argon plasma coagulation in management of upper gastrointestinal angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia hemorrhage [electronic resource] / Y. Chiu, L. Lu, K. Wu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2012. DOI: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-12-67>

182. Cooper, C. *Methods in Molecular Biology. Amino Acid Analysis Protocols*. N J *Methods in Molecular Biology* / C. Cooper, N. Packer, K. Williams. – Totowa : Humana Press Inc., 2001. – 265 p.

183. Dellon, E. S. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis / E. S. Dellon // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – № 10 (10). – P. 1066–1078.

184. DiMarino, A. J. *Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach* / A. J. DiMarino, S. Benjamin. – New Jersey : Slack Incorporated : Thorofare, 2002. – 1488 p.
185. Effect of drug-eluting metal stents in benign esophageal stricture: an in vivo animal study / S. R. Jeon [et al.] // *Endoscopy*. – 2009. – № 41. – P. 449–456.
186. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells / H. Guo [et al.] // *Circulation journal*. – 2006. – № 70 (1). – P. 141–146.
187. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study / A. Repici [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – № 72. – P. 927.
188. Efficacy and safety of endoscopic dilation of esophageal strictures in epidermolysisbullosa / S. H. Anderson [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2004. – № 59 (1). – P. 28–32.
189. Efficacy of argon plasma coagulation in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding / M. Kanai [et al.] // *Endoscopy*. – 2004. – № 36 (12). – P. 1085–1088.
190. Electrocautery therapy for refractory anastomotic strictures of the esophagus / M. L. Hordijk [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2006. – № 63. – P. 157–163.
191. Endoscopic coagulation therapy is useful for improving encephalopathy in cirrhotic patients with gastric antral vascular ectasia / S. Zushi [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2005. – № 17 (1). – P. 32–35.
192. Endoscopic dilatation of esophageal strictures in children and adolescents / P. F. Souto Bittencourt [et al.] // *Jornal de Pediatria (Rio J)*. – 2006. – № 82 (2). – P. 127–131.
193. Endoscopic incision for the treatment of refractory esophageal anastomotic strictures: outcomes of 13 cases with a minimum follow-up of 12 months / Y. Tan [et al.] // *Revista Española de Enfermedades Digestivas (Madrid)*. – 2016. – Vol. 108. – № 4. – P. 196–200.
194. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and

traditional treatments / L. Dall'Oglio [et al.] // World journal of gastrointestinal endoscopy. – 2016. – № 8 (4). – P. 212–219.

195. Endoscopic treatment of benign gastrointestinal anastomotic strictures using argon plasma coagulation in combination with diathermy / D. Schubert [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2003. – № 17. – P. 1579–1582.

196. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults / C. Liacouras [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 128. – № 1. – P. 3–20.

197. Esophageal recanalization by combined antegrade/retrograde esophagoscopy for radiotherapy-induced complete esophageal occlusion / M. A. Küper [et al.] // Endoscopy. – 2014. – № 46. – P. 510–511.

198. Esophageal reconstruction for hypopharyngoesophageal strictures after corrosive injury / M. H. Wu [et al.] // European Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2001. – Vol. 19. – P. 400–405.

199. Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia / N. M. Rueth [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2012. – Vol. 19, № 13. – P. 4223–4228.

200. Esophageal stents for malignant strictures close to the upper esophageal sphincter / E. M. Verschuur [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2007. – № 66. – P. 1082–1090.

201. Factors influencing clinical applications of endoscopic balloon dilation for benign esophageal strictures / Y.C. Chiu, C.C. Hsu, K.W. Chiu [et al.] // Endoscopy. – 2004. – № 36. – P. 595–600.

202. Fadoo, F. Helical CT esophagography for the evaluation of suspected esophageal perforation or rupture / F. Fadoo, D. E. Ruiz, S. K. Dawn // American Journal of Roentgenology. – 2004. – № 182. – P. 1177–1179.

203. Feldman, H. Biochemical measures in proteoglycan or hydroxyproline of dry tissue / H. Feldman // Clinical Nutrition. – 2000. – Vol. 20. – P. 107–111.

204. Ferguson, D. D. Evaluation and management of benign esophageal strictures / D. D. Ferguson // Diseases of Esophagus. – 2005. – № 18. – P. 359–364.

205. Fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [electronic resource] / M. Presta [et al.] // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2005. – № 16 (2). – P. 159–178. – Mode of access : DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.004>.
206. Flannery, C. MMPs and ADAMTSs: functional studies / C. Flannery // *Frontiers in Bioscience*. – 2006. – № 11. – P. 529–543.
207. Galmiche, J. P. Laparoscopic fundoplication is the treatment of choice for gastro-oesophageal reflux disease / J. P. Galmiche, F. Zerbib // *Gut*. – 2002. – № 51. – P. 472–474.
208. George, L. K. Immunohistochemical methods: the manual / L. K. George, R. Lars. – M. : Dako, 2011. – C. 224.
209. Haemorrhagic radiation proctitis: endoscopic severity may be useful to guide therapy / R. Zinicola [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2003. – № 18 (5). – P. 439–444.
210. Homan, M. Caustic ingestion: a possible cause of eosinophilic esophagitis / M. Homan, R. Orel, C. Liacouras // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 1284–1287.
211. IL-8-positive tumor-infiltrating inflammatory cells are a novel prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma patients [electronic resource] / Y. Fang [et al.] // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45. – № 5. – P. 671–678.
212. Incidence, clinical management and outcomes of esophageal perforations after endoscopic dilatation / L. C. Fry [et al.] // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2007. – № 45. – P. 1180–1184.
213. Incision of recurrent distal esophageal (Schatzki) ring after dilation / J. A. DiSario [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – № 56. – P. 244–248.
214. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation / E. Altintas [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2004. – № 19. – P. 1388–1391.
215. Intralesional mitomycin C: successful treatment for benign recalcitrant esophageal stricture / B. J. Spier [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – № 69. – P. 152.
216. Iton, N. Functional evolutionary history of the mouse FGF gene family /

- N. Iton, D. M. Ornitz // *Development Dynamics*. – 2008. – Vol. 237, № 1. – P. 18–27.
217. Kim, J. H. Benign Strictures of the Esophagus and Gastric Outlet: Interventional Management / J. H. Kim, J. H. Shin, H. Song // *Korean Journal of Radiology*. – 2010. – № 11. – P. 497–506.
218. Kochhar, R. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures / R. Kochhar, G. K. Makharia // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2002. – № 56. – P. 829–834.
219. Kumar, G. L. Immunohistochemical methods: the manual / G. L. Kumar, L. R. Dako. – M., 2011. – 224 c.
220. Laparoscopically assisted transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty for post-corrosive esophageal stricture treatment in children / R. Shalaby [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2007. – № 23 (6). – P. 545–549.
221. Lavu, K. Effectiveness of esophageal dilation in relieving nonobstructive esophageal dysphagia and improving quality of life / K. Lavu, T. P. Mathew, A. Minocha // *South Medical Journal*. – 2004. – № 97. – P. 137–140.
222. Lew, R. A review of endoscopic methods for esophageal dilation / R. Lew, M. L. Kochman // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2002. – № 35. – P. 117–126.
223. Liacouras, C. A. Eosinophilic esophagitis in children and adults / C. A. Liacouras // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2003. – № 37 (1). – P. 23–28.
224. Long peptic strictures of the esophagus due to reflux esophagitis: a case report [electronic resource] / Y. Yamasaki [et al.] // *Journal of surgical case reports*. – 2016. – № 2. – P. 64. DOI: 10.1186/s40792-016-0190-1
225. Long-term efficacy of endoscopic coagulation for different types of gastric vascular ectasia / Y. Imai [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – № 19 (18). – P. 2799–2805.
226. Madhuri, T. K. First clinical experience of argon neutral plasma energy in gynaecological surgery in the UK / T. K. Madhuri, D. Papatheodorou, A. Tailor // *Gynecological Surgery*. – 2010. – Vol. 7. – № 4. – P. 423–425.
227. Malemud, C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease:

an overview / C. J. Malemud // *Frontiers of Bioscience*. – 2006. – № 11. – P. 1696–1701.

228. Management of corrosive injuries of the upper gastrointestinal tract. Our experience in 58 patients / U. Robustelli [et al.] // *Giornale di Chirurgia*. – 2011. – Vol. 4. – P. 88–93.

229. Mönkemüller, K. Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy / K. Mönkemüller, C. M. Wilcox, M. Muñoz-Navas // *Frontiers of Gastrointestinal Research*. – 2010. – Vol. 27. – P. 91–105.

230. Multi-disciplinary approach for management of refractory benign occlusive esophageal strictures / S. Singhal [et al.] // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 365–370.

231. Myofibroblasts I. Paracrine cells important in health and disease / D. W. Powell [et al.] // *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. – 1999. – Vol. 277. – P. C1–C19.

232. Naidu, K. R. Corrosive strictures of the oesophagus / K. R. Naidu, S. Kapoor, T. K. Chattopadhyay // *National Medical Journal of India*. – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 185–187.

233. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection / Y. Saito [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2008. – № 53. – P. 330–333.

234. Outcome following surgical management of corrosive strictures of the esophagus / A. Javed [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 254. – № 1. – P. 62–66.

235. Peptic esophageal stricture: a report from Argentina / S. Mazzadi [et al.] // *Diseases of Esophagus*. – 2004. – Vol. 17. – P. 63–66.

236. Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with pneumocystis pneumonia [electronic resource] / J. Sun [et al.] // *Journal of immunology research*. – 2016. – № 16. – P. 10 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1583951>

237. Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures / A. Said [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2003. – № 98. – P. 1252–1256.

238. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic

submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms / S. Ono [et al.] // *Endoscopy*. – 2009. – № 41. – P. 661–665.

239. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfect / W. A. Cabral [et al.] // *Nature Genetics*. – 2007. – № 39 (3). – P. 359–365.

240. Refractory benign esophageal strictures / G. Gopal [et al.] // *Journal of digestive endoscopy*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–5.

241. Removal of retrievable esophageal and gastrointestinal stents: experience in 113 patients / C. J. Yoon [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – № 183. – P. 1437–1444.

242. Repici, A. Expandable Stents for Malignant Dysphagia / A. Repici, G. Rondo // *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – Vol. 10, № 175. – P. 183.

243. Resection of benign esophageal stricture through a minimally invasive endoscopic and transgastric approach / T. A. Lucktong [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2002. – № 68. – P. 720–723.

244. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures / R. D. Schlegel [et al.] // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2001. – № 44. – P. 1464–1468.

245. Riley, S. A. Guidelines on the use of oesophageal dilatation in clinical practice / S. A. Riley, S. E. A. Attwood // *Gut*. – 2004. – № 53 (1). – P. 1–6.

246. Rogers, B. H. G. Tu 1606 Mitomycin C for Benign Cicatricial Strictures of the Gastrointestinal Tract [electronic resource] / B. H. G. Rogers // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2016. – Vol. 81. – № 5. – P. AB527  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1795>

247. Schubert, D. Stents for postoperative upper gastrointestinal leaks / D. Schubert // *Intervention of The Gastrointestinal Endoscopy*. – 2010. – Vol. 27. – P. 185–197.

248. Self-expandable covered metallic esophageal stent impregnated with beta-emitting radionuclide: an experimental study in canine esophagus / J. H. Won [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. – 2002. – № 53. –

P. 1005–1013.

249. Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions / S. Evrard [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2004. – № 60 (6). – P. 894–900.

250. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions / A. N. Holm [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2008. – № 67 (1). – P. 20–25.

251. Severe caustic injuries of the esophagus: when to replace the esophagus / E. Blesa [et al.] // *Cirurgia Pediatrica*. – 2001 – № 14 (1). – P. 34–37.

252. Siersema, P. Stenting for benign esophageal strictures / P. Siersema // *Endoscopy*. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 363–373.

253. Siersema, P. D. Dilation of refractory benign esophageal strictures / P. D. Siersema, L. R. H. Wijkerslooth // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – № 70 (5). – P. 1000–1012.

254. Siersema, P. D. Treatment options for esophageal strictures / P. D. Siersema // *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. – 2008. – № 5. – P. 142–152.

255. Sterman, D. H. Interventions for pulmonary manifestations of GI diseases / D. H. Sterman, M. L. Kochman // *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. – 2009. – № 11 (3). – P. 113–162.

256. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: A 30 years of experience / Y. Han [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 19. – № 10. – P. 12–15.

257. Surgical treatment of caustic esophageal strictures in adults / A. Harlak [et al.] // *International journal of surgery*. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 164–168.

258. Suzuki, N. A novel method of treating colonic angiodysplasia / N. Suzuki, N. Arebi, B. P. Saunders // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2006. – № 64 (3). – P. 424–427.

259. Technique of endoscopic retrograde puncture and dilatation of total esophageal stenosis in patients with radiation-induced strictures / R. J. Lew [et al.] // *Head Neck*. – 2004. – № 26. – P. 179–183.

260. Temporary placement of an expandable polyester silicone-covered stent for treatment of refractory benign esophageal strictures / A. Repici [et al.] //

Gastrointestinal Endoscopy. – 2004. – № 60. – P. 513–519.

261. Tjandra, J. J. Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis / J. J. Tjandra, S. Sengupta // Diseases of the colon and rectum. – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 1759–1765.

262. Treatment of cicatricial stricture subsequent to esophageal chemical burns with transverse colon replacing esophagus in children / Z. F. He [et al.] // Zhonghua Shao Shang ZaZhi. – 2010. – № 26 (2). – P. 143–145.

263. Use of selfexpandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic anastomotic leaks / C. M. Gelbmann [et al.] // Endoscopy. – 2004. – № 36. – P. 695–699.

264. Utility of removable esophageal covered self-expanding metal stents for leak and fistula management / S. H. Blackmon [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – № 89 (3). – P. 931–937.

265. Vargo, J. J. Clinical applications of the argon plasma coagulator / J. J. Vargo // Gastrointestinal Endoscopy. – 2004. – № 59 (1). – P. 81–88.

266. Versatile members of the DNAJ family show Hsp70 dependent anti-aggregation activity on RING1 mutant parkin C289G [electronic resource] / V. Kakar [et al.] // Scientific reports. – 2016. – № 6. DOI: 10.1038/srep34830

267. Wang, Y. G. Endoscopic dilation of esophageal stricture without fluoroscopy is safe and effective / Y. G. Wang, T. L. Tio, N. Soehendra // World Journal of Gastroenterology. – 2002. – № 8. – P. 766–768.

268. Wen, J. Prevention and Treatment of Esophageal Stenosis after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Esophageal Cancer [electronic resource] / J. Wen, Z. Lu, Q. Liu // Gastroenterology Research and Practice. – 2014. – Mode of access : DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/457101>.

269. Wilkie, M. Total neopharyngeal stenosis following pharyngolaryngo-oesophagectomy with gastric interposition – Successful recanalisation using a transcervicalradiologically guided technique / M. Wilkie, I. Hawthorne, A. Evans // International Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 9, № 7. – P. 537–538.

270. Willingham, F. F. Taking NOTES: transluminal flexible endoscopy and

endoscopic surgery / F. F. Willingham, W. R. Brugge // Current Opinion in Gastroenterology. – 2007. – № 23. – P. 550–555.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Оборудование для эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы. . . . . С. 48
2. Рисунок 2 – Бужи Savary фирмы «Cook» (США). . . . . С. 51
3. Рисунок 3 – Рентгенограмма пищевода больного В. до лечения. . . . . С. 80
4. Рисунок 4 – Эндофото больного В. до лечения. . . . . С. 81
5. Рисунок 5 – Рентгенограмма больного В. после лечения. . . . . С. 83
6. Рисунок 6 – Эндофото пищевода больного В. после лечения. . . . . С. 84
7. Рисунок 7 – Рентгенограмма пациента К. до лечения. . . . . С. 92
8. Рисунок 8 – Эндофото пациента К.. . . . . С. 93
9. Рисунок 9 – Эндофото пациента К.. . . . . С. 93
10. Рисунок 10 – Рентгенограмма пациента К. после лечения. . . . . С. 94
11. Рисунок 11 – Эндофото пациента К. после лечения. . . . . С. 95
12. Рисунок 12 – Биоптат слизистой нижней трети пищевода группы клинического сравнения № 2. Окр. гематоксилин-эозином, × 200. . . . . С. 98
13. Рисунок 13 – Биоптат слизистой нижней трети пищевода группы клинического сравнения № 2. Эффект накопления кератогиалина в отторгаемых поверхностных клетках. Окр. гематоксилин-эозином, × 200. . . . . С. 99
14. Рисунок 14 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры, с резкими акантозом, пролиферацией базальных элементов, выраженным продуктивным воспалением в строме. Окр. гематоксилин-эозином, × 100. . . . . С. 101
15. Рисунок 15 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с вакуольной дистрофией эпителиоцитов поверхностных слоев. Окр. гематоксилин-эозином, × 200. . . . . С. 102
16. Рисунок 16 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры, с резкими акантозом, гиперактивностью и пролиферацией базальных элементов, накоплением лимфоцитарно-гистиоцитарного

- воспалительного инфильтрата в строме. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$ . . . . . С. 102
17. Рисунок 17. Слизистая пищевода в зоне стриктуры с глубоким эрозивным дефектом частично прикрытым фибрином с нейтрофильной и эритроцитарной примесью, воспалительным инфильтратом в его краях и дне. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 100$ . . . . . С. 103
18. Рисунок 18 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с выраженной пролиферацией, высокой митотической активностью базальных элементов эпителиальной выстилки. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$ . . . . . С. 103
19. Рисунок 19 – Биоптат пищевода зоны стриктуры с выраженным продуктивным воспалением и фиброзом стромы. Окр. пикрофуксином по Ван-Гизону,  $\times 100$ . . . . . С. 104
20. Рисунок 20 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры с выраженным продуктивным воспалением, замещением эпителиального пласта новообразованной грануляционной тканью и фиброзом стромы. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 100$ . . . . . С. 104
21. Рисунок 21 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$ . . . . . С. 106
22. Рисунок 22 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией эпителиальной выстилки, выравниванием базальной мембраны, снижением плотности воспалительного инфильтрата. Окр. гематоксилин-эозином,  $\times 200$ . . . . . С. 106
23. Рисунок 23 – Слизистая пищевода в зоне стриктуры после аргоноплазменной реканализации с нормализацией высоты и стратификации эпителиального пласта, снижением плотности

	воспалительного инфильтрата и уменьшением объема соединительной ткани. Окр. пикрофуксином по Ван-Гизону, × 200.	С. 108
24.	Рисунок 24 – Микрофото биоптата стенки нижней трети пищевода группы контроля. . . . .	С. 115
25.	Рисунок 25 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до процедур лечения. . . . .	С. 117
26.	Рисунок 26 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до процедур лечения, зона глубокой эрозии. . . . .	С. 118
27.	Рисунок 27 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры во время выполнения процедур лечения. . . . .	С. 120
28.	Рисунок 28 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры после выполнения процедур лечения. . . . .	С. 122
29.	Рисунок 29 – Микрофото части эпителиального пласта биоптата из зоны постожоговой стриктуры (до лечения). . . . .	С. 131
30.	Рисунок 30 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры до лечения. . . . .	С. 133
31.	Рисунок 31 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры во время выполнения процедур лечения. . . . .	С. 134
32.	Рисунок 32 – Микрофото биоптата из зоны постожоговой стриктуры после выполнения процедур лечения. . . . .	С. 135
33.	Таблица 1 – Распределение пациентов основной группы по полу и этиологии сужения. . . . .	С. 38
34.	Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту. . . . .	С. 39
35.	Таблица 3 – Распределение пациентов по срокам с момента получения ожога. . . . .	С. 40
36.	Таблица 4 – Распределение пациентов по разновидности травмирующего вещества. . . . .	С. 41
37.	Таблица 5 – Распределение пациентов с постожоговыми стриктурами по протяженности и степени сужения. . . . .	С. 43
38.	Таблица 6 – Распределение пациентов с пептическими стриктурами	

	по степени сужения. . . . .	C. 44
39.	Таблица 7 – Распределение пациентов основной группы по локализации постожоговых сужений при непротяженных стриктурах. . . . .	C. 45
40.	Таблица 8 – Распределение пациентов группы клинического сравнения по локализации постожоговых непротяженных сужений. . . . .	C. 46
41.	Таблица 9 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения. . . . .	C. 46
42.	Таблица 10 – Количество курсов эндоскопического лечения в основной группе у пациентов с постожоговыми стенозами. . . . .	C. 49
43.	Таблица 11 – Количество курсов эндоскопического лечения в основной группе у пациентов с пептическими стриктурами. . . . .	C. 50
44.	Таблица 12 – Количество курсов бужирования в группе клинического сравнения у пациентов с постожоговыми и пептическими стенозами. . . . .	C. 52
45.	Таблица 13 – Таблица градиента. . . . .	C. 61
46.	Таблица 14 – Непосредственные результаты внутрипросветного лечения пациентов с рубцовыми стенозами пищевода. . . . .	C. 64
47.	Таблица 15 – Воспалительные изменения слизистой пищевода у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение. . . . .	C. 64
48.	Таблица 16 – Воспалительные изменения слизистой пищевода у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, получавших лечение методом бужирования. . . . .	C. 65
49.	Таблица 17 – Отдаленные результаты внутрипросветного лечения больных с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода. . . . .	C. 67
50.	Таблица 18 – Результаты эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы у больных с постожоговыми сужениями пищевода. . . . .	C. 69
51.	Таблица 19 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у пациентов, получавших эндоскопическое лечение с	

	использованием аргоновой плазмы. . . . .	С. 71
52.	Таблица 20 – Результаты лечения методом бужирования у пациентов с рубцовыми сужениями пищевода. . . . .	С. 72
53.	Таблица 21 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших лечение методом бужирования. . . . .	С. 73
54.	Таблица 22 – Анализ отдаленных результатов эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы. . . . .	С. 75
55.	Таблица 23 – Анализ отдаленных результатов лечения больных методом бужирования. . . . .	С. 76
56.	Таблица 24 – Результаты комбинированного лечения пациентов с постожоговыми сужениями пищевода. . . . .	С. 78
57.	Таблица 25 – Результаты эндоскопического лечения с использованием аргоновой плазмы у больных с пептическими сужениями пищевода. . . . .	С. 85
58.	Таблица 26 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших эндоскопическое лечение. . . . .	С. 87
59.	Таблица 27 – Результаты бужирования у больных с пептическими сужениями пищевода. . . . .	С. 88
60.	Таблица 28 – Воспалительные изменения слизистой в зоне сужения у больных, получавших лечение методом бужирования. . . . .	С. 89
61.	Таблица 29 – Анализ отдаленного периода наблюдения у пациентов после эндоскопической аргоноплазменной реканализации. . . . .	С. 90
62.	Таблица 30 – Анализ отдаленных результатов бужирования у пациентов с пептическими сужениями. . . . .	С. 91
63.	Таблица 31 – Морфометрические показатели биоптатов пищевода у больных с рубцовыми постожоговыми сужениями пищевода до и после аргоноплазменной реканализации (Ме (25-й; 75-й процентиля)). . . . .	С. 107
64.	Таблица 32 – Характеристика MMP-2. . . . .	С. 111

65. Таблица 33 – Концентрация металлопротеиназы-2 в биоптатах стенки пищевода больных с постожоговым рубцовым сужением пищевода. . . . . С. 113
66. Таблица 34 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода условно здоровых (n = 15, 100 полей зрения). . . . . С. 114
67. Таблица 35 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода до аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения). . . . . С. 116
68. Таблица 36 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода во время процедур аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения). . . . . С. 119
69. Таблица 37 – Уровень экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода после аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения). . . . . С. 121
70. Таблица 38 – Средние уровни экспрессии MMP-2 клетками слизистой пищевода ( $M \pm SD$ ), балл. . . . . С. 123
71. Таблица 39 – Изменение содержание гидроксипролина в биоптатах больных с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием энергии аргоновой плазмы. . . . . С. 127
72. Таблица 40 – Выраженность хромометки к FGFs у нейтрофилов в биоптатах больных с доброкачественными сужениями пищевода. . . С. 130
73. Таблица 41 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода условно здоровых (n = 15, 100 полей зрения). . . . . С. 132
74. Таблица 42 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода до процедур аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения) . . . . . С. 133
75. Таблица 43 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода во время аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения). . . . . С. 134

76. Таблица 44 – Уровень экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода после аргоноплазменной реканализации (n = 22, 100 полей зрения). . . . . С. 136
77. Таблица 45 – Средние уровни экспрессии FGFs клетками слизистой пищевода (M ± SD), балл. . . . . С. 137
78. Таблица 46 – Изменение концентрации белков теплового шока в биоптатах больных, получавших эндоскопическую аргоноплазменную реканализацию (нг/мг). . . . . С. 141
79. Таблица 47 – Изменение содержания IL-8 в биоптатах больных с рубцовыми сужениями пищевода, получавших эндоскопическое лечение с использованием аргоновой плазмы. . . . . С. 144