

*На правах рукописи*

Скажутина Татьяна Валерьевна

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

14.01.17 – хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Цепелев Виктор Львович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Короткевич Алексей Григорьевич**

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, профессор кафедры хирургии, урологии и эндоскопии, г. Новокузнецк)

доктор медицинских наук, профессор

**Полуэктов Владимир Леонидович**

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии, г. Омск)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/403>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**М. Н. Чеканов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Лечение рубцовых сужений пищевода на протяжении десятилетий не теряет своей актуальности (Годжелло Э. А. с соавт., 2016; Климашевич А. В., 2014; Ferguson D. D., 2005; Gopal G. et al, 2016). 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 % (Иванов В. В., Бессонова О. И., 2014; Королев М. П., 2009). Отчетливая тенденция отмечена в повышении частоты выявляемости пептических стриктур пищевода на фоне общего роста заболеваемости 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 (Василевский Д. И. с соавт., 2013; Джулай Г. С., Секарева Е. В., 2010).

**Степень разработанности темы.** 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 (Климашевич А. В., 2014). 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 (Годжелло Э. А. с соавт., 2013; Петер Д. С., 2013; Ananthakrishnan N. et al., 2011; Singhal S. S., Hasan D. C., 2013).

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 (Chiu Y. et al., 2012; Madhuri T. K., 2010; Vargo J. J., 2004). 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 реканализирующего 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 аргоновой 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 Краевой

клинической больнице 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.** Основой 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.** Материалы исследований были представлены на межрегиональной научно-практической конференции «Медицинские технологии и оборудование» (Чита, 2012), на межрегиональной научно-практической конференции «Хирургия Забайкалья-2012» (Чита, 2012), на 2-м съезде анестезиологов-реаниматологов Забайкалья с международным участием (Чита, 2013), на межрегиональной научно-практической конференции «Реабилитация хирургических больных в условиях модернизации отечественного и регионального здравоохранения» (Чита, 2013), на 12-й межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2013), на 5-м Всероссийском съезде эндоскопистов с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии» (Санкт-Петербург, 2014), на 12-м съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015), на 7-м 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» Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2016). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Читинской государственной медицинской академии (номер государственной регистрации 01201152871).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты проведенного исследования применены в практической деятельности эндоскопического отделения Краевой клинической больницы (г. Чита). Материалы диссертационной работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре госпитальной хирургии и кафедре медицины катастроф Читинской государственной медицинской академии.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 5 статей в журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

**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 изучены им самостоятельно. Весь первичный материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован с последующей статистической обработкой лично автором. Опубликованные работы в 70 % написаны автором, в 30 % при его непосредственном участии.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (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 Краевой клинической больницы (г. Чита);

- 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 зоны посттравматического и пептического сужения.

Клинический раздел посвящен анализу результатов внутрисветного лечения 113 пациентов с рубцовыми сужениями пищевода, находившихся в отделении торакальной хирургии Краевой клинической больницы г. Читы в период с 2008 по 2014 гг. Основную группу составили 52 пациента, получавшие лечение аргоновой плазмой, в отношении 14 из них ранее применялось традиционное бужирование. Количество мужчин составило 39 (75 %), женщин – 13 (25 %). У 35 из пролеченных больных (67,3 %) стеноз пищевода сформировался после химической травмы, у 17 (32,7 %) – на фоне пептического рефлюкс-эзофагита. Средний возраст больных составил  $53,3 \pm 17,1$  года. Распределение пациентов по степени сужения проводили согласно классификации Ю. А. Галлингера и соавторов (2015). Сужение I степени (9–11 мм) обнаружено у 4 пациентов (7,7 %); II (6–8 мм) – у 23 (44,2 %); III (3–5 мм) – у 21 (40,4 %); IV (0–2 мм) – у 4 больных (7,7 %). Клиническую оценку степени дисфагии осуществляли в соответствии со шкалой Bown. Отсутствие жалоб на прохождение пищи и 0 баллов по Bown выявлено у 2 больных (3,9 %); 1 балл (периодические затруднения при проглатывании твердой пищи) – у 2 (3,9 %); 2 балла (питание полужидкой пищей) – у 5 (9,6 %); 3 балла (питание жидкой пищей) – у 38 (73 %); 4 балла (полная дисфагия) – у 5 пациентов (9,6 %). Группу клинического сравнения составили пациенты, которым проводилось бужирование – 61 пациент. Средний возраст больных –  $51 \pm 14,3$  года. Количество мужчин достигло 38 (62,3 %), женщин – 23 (37,7 %). В 54 случаях (88,5 %) стеноз сформировался после химической травмы, в 7 (11,5 %) – на фоне рефлюкс-эзофагита. Сужения I степени выявляли у 8 пациентов

(13,1 %), II степени – у 27 (44,3 %), III степени – у 21 (34,4 %), IV степени – у 5 (8,2 %). По шкале Bown 0 баллов выявили у 1 пациента (1,6 %), 1 балл – у 4 человек (6,6 %); 2 балла – у 32 (52,5 %), 3 балла – у 19 пациентов (31,1 %); 4 балла – у 5 больных (8,2 %).

Лечение пациентов основной группы проводили в специализированном кабинете эндоскопического отделения 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 (Martin, Германия) с установкой последнего над зоной сужения. Воздействие аргонной плазмой на участок стеноза 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). За один сеанс выполняли от 3 до 5 воздействий. Для достижения стабильного эффекта сеансы лечения проводили ежедневно в течение 5–7 дней.

Пациенты группы клинического сравнения получали внутрисветное лечение методом бужирования полыми рентгенконтрастными бужами по струне-проводнику под контролем рентгенодиагностической системы Телекорд МТ. Использовали набор бужей Savary фирмы «Cook» (США) калибром от 5 до 45 номеров. По рекомендациям РНЦХ им. академика Б. В. Петровского, за один сеанс проводили не более 3–4 бужей. Сеансы бужирования назначали каждый день или через день в зависимости от выраженности явлений эзофагита.

Рентгеноскопическое исследование проводили с использованием рентгенодиагностических систем General Electric Precision RX II и Телекорд МТ по общепринятой методике. При подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы дополнительно использовали позиционирование по Тренделенбургу.

Эндоскопическое исследование осуществляли на видеоинформационных системах «Olimpus» CV70 и CV150 с видеогастроскопами различного диаметра от 0,6 см до 1,2 см. Забор гистологического материала для дальнейшего морфологического исследования биоптатов выполняли до аргонноплазменной реканализации и на 14-е сутки по окончании курса лечения. Парафиновые срезы исследуемых тканей окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по

Ван-Гизону готовыми гистологическими красителями производства Bio-Optica (Италия). Для иммуногистохимического и биохимического исследований забор гистологического материала проводили до назначенного лечения, на 5-е сутки курса и на 14-е сутки с момента окончания сеансов. Иммуногистохимическое исследование выполняли биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом с мышинными моноклональными антителами к матричной металлопротеиназе-2 (MMP-2) и фактору роста фибробластов (FGFs) производства Santa Cruz biotechnology (США). С целью определения уровня IL-8, HSP70, HSP90-а и MMP2 использовали иммуноферментный анализатор «Expert 96» и метод твердофазного иммуноферментного анализа с набором реактивов фирмы Вектор Бест (Россия) и BCM Diagnostics (Австрия). Локальное содержание гидроксипролина определяли с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и набором L-аминокислот фирмы Fluka (Германия) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Группу клинического сравнения № 2 составили условно здоровые лица, забор биопсийного материала у которых проводили после предварительного взятия письменного согласия.

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). 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. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Оценка клинической эффективности лечения рубцовых стенозов пищевода с использованием аргоновой плазмы.** При оценке клинической эффективности аргоноплазменной реканализации в качестве основных критериев использовали диаметр дилатированного просвета и выраженность явлений

дисфагии. Результат лечения оценивали как хороший при реканализации зоны стеноза до 12 мм и более при полном купировании дисфагии. Удовлетворительный исход констатировали при увеличении диаметра 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. В качестве основного клинического критерия для оценки отдаленных результатов использовали необходимость в проведении повторных дилатаций, связанную с возобновлением клиники дисфагии.

По окончании аргоноплазменной реканализации хорошие непосредственные результаты лечения были достигнуты у 29 больных (55,8 %) с превышением показателей группы бужирования на 48 % (23 человека – 37,7 %) ( $p = 0,0416$ ); удовлетворительные – у 14 пациентов (26,9 %), что соответствовало данным группы клинического сравнения (16 человек – 26,2 %) ( $p = 0,9337$ ); неудовлетворительные исходы отмечали в 9 случаях (17,3 %) – в 2 раза ниже показателей контроля (22 пациента – 36,1 %) ( $p = 0,0438$ ). При постожоговых сужениях хороший исход был выявлен у 19 человек и составил 54,3 %, превысив на 40 % данные группы бужирования (21 пациент – 38,9 %) ( $p = 0,1538$ ); удовлетворительный – у 12 больных (34,2 %), что на 42 % больше по отношению к группе клинического сравнения (13 пациентов – 24,1 %) ( $p = 0,2951$ ). Неудовлетворительные исходы аргоноплазменной реканализации были выявлены в 4 клинических случаях (11,5 %), что оказалось в 3,2 раза реже показателей сравнения (20 больных – 37 %) ( $p = 0,0064$ ). При пептических стриктурах в основной группе хороший эффект констатировали в 10 клинических случаях (58,8 %) – на 52 % чаще по отношению к группе клинического сравнения (2 случая – 38,6 %) ( $p = 0,1854$ ); удовлетворительный отмечали у 2 больных (11,8 %) – в 3 раза ниже аналогичного показателя в группе бужирования (3 пациента – 42,8 %) ( $p = 0,1265$ ); неудовлетворительным эффект эндоскопического лечения оказался у 5 больных (29,4 %), что соответствовало показателям группы клинического сравнения – 2 пациента (28,6 %) ( $p = 0,6820$ ).

Основным эндоскопическим критерием противовоспалительного эффекта лечения 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. 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 ( $p = 0,4640$ ).

В качестве критерия безопасности применяемого метода аргоноплазменной реканализации 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 % ( $p = 0,0913$ ).

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 реканализация 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 до 4; у 19 пациентов из группы бужирования число курсов колебалось от 2 до 11. 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 ( $2,8 \pm 2,6$ ).

**Морфологические изменения при лечении стеноза пищевода с использованием аргоновой плазмы.** Гистологическое исследование биоптатов зоны стеноза до лечения продемонстрировало наличие хронического неспецифического эзофагита, характеризующегося диффузно-очаговой воспалительной инфильтрацией слизистой и фиброзно-мышечной пластинки, нарушением стратификации и значительным увеличением митотической активности клеток базальной зоны (таблица 1).

Таблица 1 – Морфометрические показатели биоптатов пищевода у больных до и после аргоноплазменной реканализации (Ме [25й; 75й 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 [1550; 2450] $p_1 < 0,01$	674 [502; 839] $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$
Высота «базального» слоя, мкм	76 [64; 91]	610 [401; 839] $p_1 < 0,01$	91 [65; 123] $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$
Кол-во слоев клеток слизистой	27 [22; 32]	238 [147; 346] $p_1 < 0,01$	59 [33; 79] $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Кол-во слоев клеток базального слоя	5 [3; 7]	18 [14; 35] $p_1 < 0,01$	8 [7; 12] $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Кол-во лейкоцитов в слизистой (на 10 полей зрения)	0,4 [0,3; 0,7]	36 [27; 50] $p_1 < 0,01$	5 [4; 11] $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Кол-во лейкоцитов в подслизистой зоне (на 10 полей зрения)	0,4 [0,2; 0,8]	44 [33; 52] $p_1 < 0,01$	8 [6; 11] $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Площадь склероза субэпителиальной зоны, %	5,1 [2,7; 7,5]	37,2 [30,5; 53,8] $p_1 < 0,01$	7,1 [3,9; 9,1] $p_1 > 0,05; p_2 < 0,01$

Примечания: 1.  $p_1$  – уровень достоверности различий в сравнении с показателями контроля;  
2.  $p_2$  – уровень достоверности различий в сравнении с показателями до лечения.

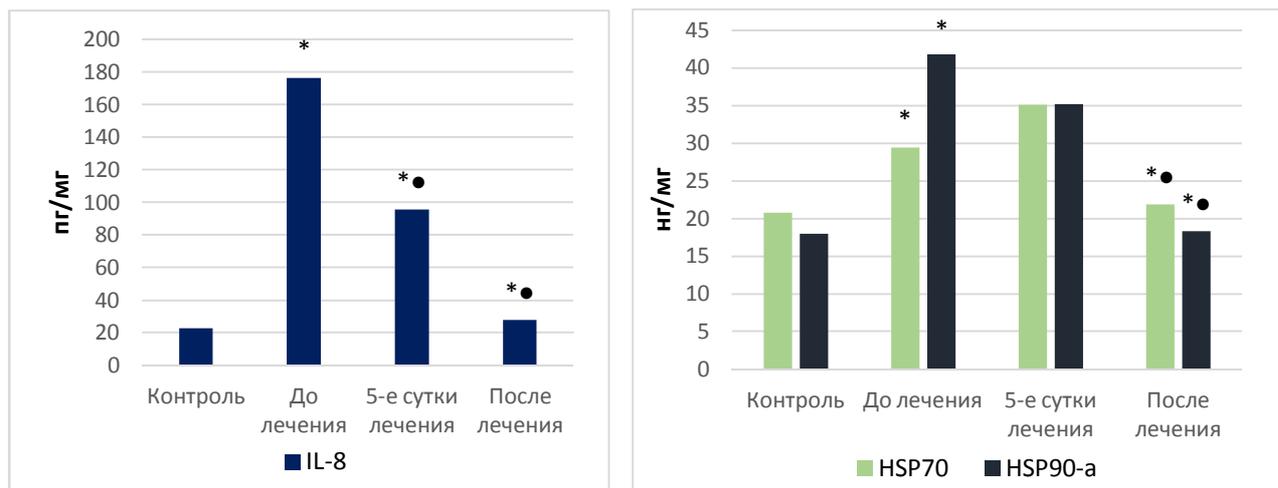
При окраске препаратов пикрофуксином по Ван-Гизону определялось обилие зрелой фиброзной ткани в виде хаотичного разрастания соединительнотканых пучков в пределах стромы и подслизистой зоны с выраженным накоплением коллагена в отдельных полях наряду с сокращением числа сосудов. По окончании курса лечения при морфометрии биоптатов больных отмечали нормализацию стратификации слизистой с уменьшением ее высоты и количества клеточных слоев в 3 и 4 раза соответственно. В базальном слое отмечали резкое снижение высоты и количества поверхностных слоев с тяжелыми дегенеративными изменениями и тенденцией к десквамации. Количество клеток воспаления в слизистой и подслизистой слоях уменьшалось в 7,2 и 5,5 раза соответственно. Митотическая активность эпителия приближалась к показателям группы контроля и колебалась от 1/300 до 5/300 клеток. В подслизистой пластинке сокращался объем воспалительного инфильтрата, количество и величина лимфоцитарных фолликулоподобных скоплений наряду со снижением общего числа пролиферирующих фибробластов и зрелых фиброцитов. При окраске пикрофуксином по Ван-Гизону наблюдалось умеренное уменьшение объема соединительной ткани и площади субэпителиального склероза (см. табл. 1).

### **Изучение механизмов действия энергии аргоновой плазмы при стенозирующих заболеваниях пищевода**

**Изменение маркеров воспаления.** При исследовании биоптатов больных с доброкачественными постожоговыми сужениями пищевода методом ИФА была выявлена отчетливая динамика в изменении локального содержания ключевых индикаторов активного воспаления (IL-8, HSP-70 и HSP-90a), напрямую коррелирующая с выраженностью эзофагита. До начала аргоноплазменной реканализации на фоне выраженного эрозивного воспаления в биоптатах пациентов обнаружили значительное достоверное повышение концентрации IL-8 относительно показателей условно здоровых лиц, разница достигла 7,7 раза (рисунок 1).

По мере проведения лечения отмечали достоверное снижение концентрации IL-8 в 1,8 раза относительно первоначальных цифр. По истечении двух недель с момента окончания лечения и полного купирования эзофагита результаты основной группы, практически, достигли показателей здоровых лиц (рисунок 1).

Содержание обеих фракций белков теплового шока до применяемого лечения оказалось повышенным, однако степень выраженности роста в сравнении с группой клинического сравнения № 2 была различной: HSP70 достоверно возрос на 41 %, в то время как концентрация HSP90a повысилась в 2,3 раза. Окончание курса и достижение расширения стенозированного участка сопровождалось снижением концентрации обеих фракций белков теплового шока и максимальным приближением их к показателям сравнения (рисунок 1).



\* - статистически значимые различия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ );

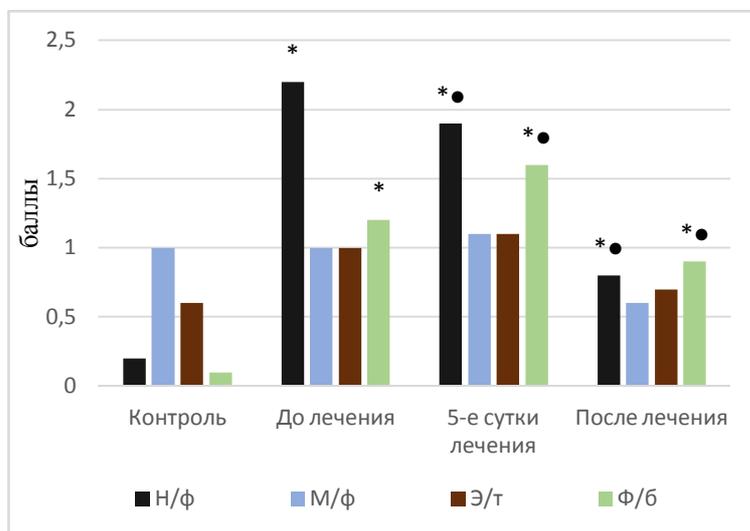
• - статистически значимые различия в сравнении с предыдущим периодом исследования ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 1 – Изменение уровня IL-8 и белков теплового шока 70 и 90a

**Динамика секреции матричной металлопротеиназы-2 клетками пищеводной стенки.** Ключевым участником процесса ремоделирования рубцовой ткани, сопровождающегося дилатацией зоны стеноза, является MMP-2, обладающая протеолитической активностью в отношении молекул IV фракции коллагена. До аргоноплазменной реканализации содержание MMP-2 в биоптатах больных составляло 15,8 [14,1; 17,8] нг/мл, на 30,8 % превышая показатели клинического сравнения ( $p = 0,0008$ ). По окончании курса уровень секреции металлопротеазы-2 был минимальным для основной группы и максимально приблизился к физиологической норме – 13,2 [11,1; 14,1] нг/мл.

При исследовании уровня экспрессии MMP-2 клетками пищеводной стенки до лечения выявили значительное увеличение степени продукции MMP-2 нейтрофилами слизистого слоя. Фибробласты, макрофаги и клетки эндотелия

экспрессировали MMP-2 в достоверно меньшей степени. На 5-е сутки лечения отмечали умеренное снижение степени экспрессии MMP-2 нейтрофилами на фоне уменьшения их клеточного пула и повышение экспрессирующей активности фибробластов, принявших на себя по прошествии двух недель с окончания курса основную продуцирующую функцию (рисунок 2).



\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем;

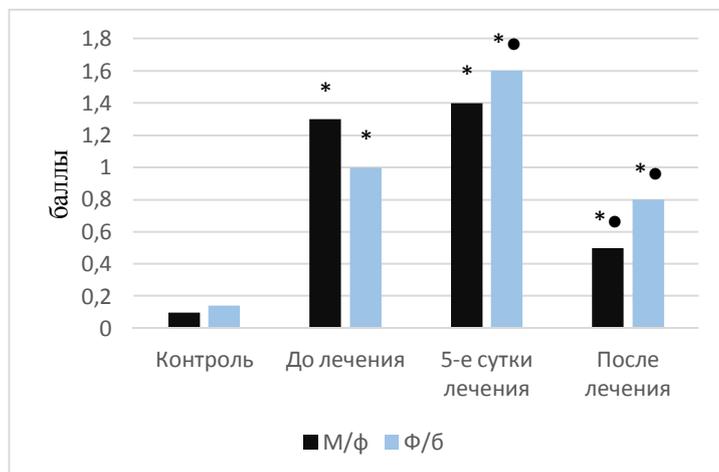
● – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с предыдущим периодом исследования

Рисунок 2 – Уровень экспрессии MMP-2 в биоптатах стенки пищевода у больных, получавших лечение плазмой

**Содержание гидроксипролина в биоптатах пищевода.** Ведущим индикатором процесса ремоделирования рубцовой ткани является продукт деградации коллагена – гидроксипролин. До начала аргоноплазменной реканализации локальная концентрация гидроксипролина больных соответствовала уровню условно здоровых лиц (1,2 [0,9; 1,5] мкг/мл). На 5-е сутки лечения в биоптатах пищевода в зоне стеноза отмечали значительное повышение уровня гидроксипролина, превышающее первоначальные показатели больных на 67,5 % – 2,01 [1,8; 2,2] мкг/мл ( $p = 0,0026$ ). Через 2 недели с момента окончания курса концентрация гидроксипролина в стенке пищевода достоверно снизилась на 54 % относительно показателей пятых суток лечения и максимально приблизилась к исходному уровню – 1,3 [1,06; 1,5] мкг/мл ( $p = 0,0008$ ).

### Экспрессия фактора роста фибробластов клетками пищеводной стенки.

Ключевым источником коллагена являются фибробласты, синтетическая активность которых регулируется молекулами FGFs. До начала курса лечения отмечали значительное увеличение экспрессии FGFs макрофагами и активными фибробластами в сравнении с условно здоровыми (рисунок 3).



\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем;

• – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с предыдущим периодом исследования

Рисунок 3– Уровень экспрессии FGFs в биоптатах стенки пищевода у больных, получавших лечение аргоновой плазмой

На 5-е сутки лечения экспрессия FGFs по-прежнему была высока, при этом в роли ведущего продуцента выступали фибробласты. Спустя 2 недели с момента окончания курса отмечалось достоверное снижение показателей экспрессии FGFs обоих продуцентов, в качестве основного поставщика FGFs выступали клетки-фибробласты (см. рисунок 3).

### 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 аргоновой 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 аргоновой 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 раза 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 раза 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. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-2 клетками пищеводной стенки у больных с рубцовыми стриктурами, получавших эндоскопическое лечение ионизированной аргоновой плазмой / **Т. В. Скажутина** [и др.] // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2015. – № 4. – С. 130–134.

2. **Скажутина, Т. В.** Внутрипросветные дилатирующие методы лечения доброкачественных рубцовых стриктур пищевода / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // **Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)**. – 2015. – № 5. – С. 277–282.

3. **Скажутина, Т. В.** Результаты лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми стенозами пищевода методом бужирования / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев // **Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)**. – 2016. – № 2. – С. 68–74.

4. **Скажутина, Т. В.** Результаты лечения пациентов с

доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода эндоскопическим методом / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев // **Врач-аспирант**. – 2016. – № 3 (76). – С. 15–22.

5. **Скажутина, Т. В.** Эндоскопическое лечение рубцовых стриктур пищевода с использованием ионизированной аргоновой плазмы (с комментарием) / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев, А. В. Степанов // **Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова**. – 2016. – № 10. – С. 16–20.

6. **Пат. 2491028** С 1 Российская Федерация, МПК<sup>5</sup> А61 В 18/04. Способ лечения рубцового стеноза пищевода / **Т. В. Скажутина**, Л. Н. Скажутина, В. Л. Цепелев, В. Г. Скажутин, А. В. Степанов, В. В. Крюкова, О. А. Чугай; Читинская государственная медицинская академия. – № 2012123313/14 ; заявл. 05.06.12; опубл. 27.08.13. – Бюл. № 24. – 6 с.

7. 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.

8. Способ раннего перевода больных со стенозами пищевода на энтеральное питание / О. А. Чугай [и др.; в том числе **Т. В. Скажутина**] // Тезисы 13-го съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 315–316.

9. Метод лечения рубцовых стриктур пищевода / **Т. В. Скажутина** [и др.] // Материалы 2-го съезда анестезиологов-реаниматологов Забайкалья с международным участием. – Чита, 2013. – С. 32–34.

10. **Скажутина, Т. В.** Опыт эндоскопического лечения доброкачественных стриктур пищевода с применением ионизированной аргоновой плазмы / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев // Современные достижения эндоскопии : материалы 5-й Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 87–89.

11. **Скажутина, Т. В.** Возможности эндоскопической аргоноплазменной дилатации при доброкачественных рубцовых стриктурах пищевода / **Т. В. Скажутина** // Материалы 12-го съезда общества хирургов России. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 846.

12. **Скажутина, Т. В.** Сравнительная характеристика внутрипросветных дилатирующих методов лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми

сужениями пищевода / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев // Актуальные вопросы эндоскопии. Настоящее и будущее эндоскопии : материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 52–53.

13. Парентеральное и энтеральное питание у больных со стенозами желудочно-кишечного тракта / О. А. Чугай [и др.; в том числе **Т. В. Скажутина**] // Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012. – С. 50.

14. Применение ионизированной аргоновой плазмы в лечении больных с рубцовым стенозом пищевода после химического ожога / **Т. В. Скажутина** [и др.] // Хирургия Забайкалья-2012 : труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012. – С. 179.

15. К вопросу о расширении показаний применения энергии аргоновой плазмы в хирургии / **Т. В. Скажутина** [и др.] // Хирургия Забайкалья-2012 : труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012. – С. 180.

16. Нутриционная поддержка больных со стенозами желудочно-кишечного тракта / О. А. Чугай [и др.; в том числе **Т. В. Скажутина**] // Хирургия Забайкалья-2012 : труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012. – С. 237.

17. **Скажутина, Т. В.** Использование энергии ионизированной аргоновой плазмы в лечении рубцового стеноза пищевода / **Т. В. Скажутина**, В. В. Крюкова, В. Л. Цепелев // Медицинские технологии и оборудование : сборник трудов межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2012. – С. 48–51.

18. **Скажутина, Т. В.** Опыт применения аргоноплазменной коагуляции при доброкачественных сужениях желудочно-кишечного тракта / **Т. В. Скажутина**, В. Л. Цепелев // Реабилитация хирургических больных в условиях модернизации отечественного и регионального здравоохранения : труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита, 2013. – С. 150–152.

19. **Скажутина, Т. В.** Использование ионизированной аргоновой плазмы в лечении рубцовых стриктур пищевода / **Т. В. Скажутина**, Ю. А. Безлепкин // Медицина завтрашнего дня : материалы 12-й межрегиональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых, посвященных 60-летию Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2013. – С. 27–28.