

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Тупыленко Артём Викторович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВНУТРИПРОСВЕТНОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР
ПИЩЕВОДА ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ У ДЕТЕЙ**

14.01.19 - Детская хирургия

14.01.08 - Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, М.М. Лохматов

Доктор медицинских наук, Н.Н. Мурашкин

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ (Обзор литературы).....	13
1.1 Общие положения и классификация стриктур пищевода у детей.....	13
1.2 Диагностика стриктур пищевода у детей различной этиологии.....	15
1.3 Эпидемиология и классификация буллезного эпидермолиза.....	18
1.4 Патогенетические аспекты в формировании стриктуры пищевода при буллезном эпидермолизе.....	20
1.5 Методы лечения стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе.....	23
1.6 Гастростомия у детей при буллезном эпидермолизе.....	31
1.7 Анестезиологическое пособие.....	33
1.8 Послеоперационное ведение.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика пациентов.....	37
2.2 Общая характеристика методов обследования.....	39
2.3 Дизайн исследования.....	42
2.4 Статистическая обработка данных.....	44
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКО - СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ДО ЛЕЧЕНИЯ.....	47
ГЛАВА 4. БАЛЛОННАЯ ДИЛАТАЦИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	60
4.1 Диагностика стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе и стриктур пищевода после оперативного лечения атрезии пищевода.....	60

4.2 Алгоритм выполнения баллонной дилатации стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе.....	61
4.3 Послеоперационный период.....	69
4.4 Алгоритм выполнения баллонной дилатации стриктур пищевода у детей со стриктурой пищевода послеоперационной этиологии.....	70
4.5 Схема назначения будесонида для перорального приема.....	71
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ У ДЕТЕЙ.....	73
5.1 Показания, противопоказания и осложнения баллонной дилатации стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей.....	73
5.2 Алгоритм лечения детей со стриктурой пищевода при буллезном эпидермолизе.....	77
5.3 Клинические примеры.....	78
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БД – баллонная дилатация

РГБД - рентген-ассистированная баллонная дилатация

ВБЭ – врожденный буллезный эпидермолиз

БЭ – буллезный эпидермолиз

ПБЭ – простой буллезный эпидермолиз

ПгБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз

ДДБЭ – доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз

РДБЭ – рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз

НГП – неадгезивная губчатая повязка

ИС – индекс стриктуры

ГКС – глюкокортикостероиды

ЛГ – лапароскопически-ассистированная гастростомия

ПЭГ – перкутанная эндоскопически устанавливаемая гастростома

РПГ – рентген-ассистированная постановка гастростомы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

COLVIII – коллаген 8 типа

Fr – «French», французская шкала диаметра бужей ($Fr = D \text{ (мм)} * 3$)

THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) - шкала оценки нутритивных рисков

ППТ - процент поражений кожи от площади поверхности тела

WAZ (от Weight-for-Age Z-score) — масса тела/возраст

HAZ (от Height-for-Age Z-score) — рост/возраст

BAZ (от BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела/возраст

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких (орфанных) генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате минимальной травмы [45]. Такое состояние обусловлено наличием различных мутаций в генах, которые кодируют синтез белков, входящих в структурный каркас кожи [57]. Согласно рекомендациям Третьего международного согласительного совещания по диагностике и классификации БЭ (2008) [42] и их пересмотру (2014) [41] различают простой, пограничный, дистрофический БЭ и синдром Киндлер. Кроме того, выделяют более 30 подтипов болезни [41].

Наиболее достоверные данные о распространенности и заболеваемости получены из Национального регистра БЭ (National Epidermolysis Bullosa Registry, NEBR, США), в котором в период с 1986 по 2002 г. было зарегистрировано более 3 тыс. пациентов [44]. Согласно этим данным, распространенность БЭ составляет 1,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 2,0 случая на 100 тыс. живых новорожденных [44].

Различные формы БЭ могут сопровождаться разнообразными внекожными осложнениями. Формирование пузырей может возникать практически на любой слизистой поверхности, включая желудочно-кишечный тракт, верхние дыхательные пути, мочеполовую систему, а также органы чувств, такие как глаз и ухо [28]. При наличии мутации в гене COL7A (дистрофическая форма БЭ) в базальной мембране эпителия пищевода присутствует дефектный коллаген VII типа, и минимальная травма слизистой оболочки ведет к образованию дефектов стенки пищевода (пузырей и эрозий) с последующим формированием рубцовой стриктуры [56]. Клинически это проявляется симптомами дисфагии (более

чем в 76% случаев) [52] и подтверждается наличием стриктуры пищевода при проведении рентгеноконтрастного исследования.

Для заживления язв и эрозий на коже и слизистой оболочке, а также для борьбы с инфекцией, требуется поддержание адекватного нутритивного статуса [81], однако прогрессирующая микростомия (частота встречаемости у пациентов с РДБЭ 44,6%) и стриктуры пищевода препятствуют нормальному питанию, препятствуя восполнению необходимых энергетических потерь, что в свою очередь негативно сказывается на общем состоянии ребенка,.

Множество различных оперативных и неоперативных методик используется в лечении стриктур пищевода данной этиологии: баллонная дилатация, бужирование, хирургическая пластика пищевода (колоэзофагопластика), гастростомия [45], однако в литературе описаны единичные случаи по результатам проведенного лечения, вероятно в связи с тем, что БЭ относится к орфанным заболеваниям. Медикаментозное лечение включает в себя применение ингибиторов коллагеназы (фенитоина), системных глюкокортикостероидов, эффективность которых, по немногочисленным опубликованным данным сомнительна, а также топических глюкокортикостероидов и Митомицина С из группы противоопухолевых антибиотиков [39, 49]. Опубликованы данные, где для внутрипросветной реканализации пищевода использовался метод слепого бужирования резиновыми бужами типа «Maloney», или бужами «Tucker» через гастростому по струне-проводнику [71]. Далее появлялись различные модификации бужирования, включающие использование эндоскопа для визуализации стеноза и последующего бужирования нитевидными дилататорами под контролем зрения. Однако описанные техники сопровождалась значительным постоперационным болевым синдромом и обширным ятрогенным повреждением слизистой оболочки пищевода. Это удлиняло период восстановления после проведения процедуры, увеличивало риски возникновения осложнений (отслоение

эпителия или перфорация), и адекватное пероральное кормление начиналось не ранее чем через 7-10 дней [71]. В связи с чем бужирование в настоящее время не рассматривается как метод лечения стриктур пищевода у пациентов с буллезным эпидермолизом [41, 71, 31]. Наименее травматичным хирургическим способом реканализации пищевода у данной категории пациентов является рентгенассистированная баллонная дилатация, в пользу которой говорят единичные публикации с небольшой выборкой пациентов и коротким периодом наблюдения, что также связано с редкой встречаемостью самого заболевания [81]. Существуют различные модификации этого метода: под эндоскопическим контролем, без эндоскопического контроля с использованием рентгенассистенции, и совмещение данных техник. Однако нет единого мнения относительно выбора модификации баллонной дилатации у пациентов с буллезным эпидермолизом. Несмотря на эффективность внутрипросветных методов в реканализации пищевода требуется разработка мер профилактики рестенозирования пищевода в послеоперационном периоде. Всё вышеизложенное явилось основанием для проведения настоящей работы.

Степень разработанности темы

Вопрос реканализации пищевода у пациентов с буллезным эпидермолизом берет свое начало в внутрипросветного бужирования пищевода [25, 70]. Однако данная методика оказалась чрезмерно травматичной для ранимой слизистой оболочки пищевода у данной категории пациентов. Для предотвращения ятрогенного повреждения слизистой оболочки в практику введено использование баллонной дилатации. Этот метод показал свою эффективность, однако случаи рестенозирования встречались достаточно часто [81]. Были предприняты попытки в разработке мер профилактики возникновения рецидива. Эффективность системным глюкокортикостероидов оказалась сомнительна, обладая большим количеством побочных эффектов [37]. На

небольшой выборке пациентов с коротким периодом наблюдения показало свою эффективность применение топических глюкокортикостероидов, увеличивая период ремиссии [37, 88].

Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема малоинвазивного лечения стриктур пищевода изучена недостаточно, в связи с редкой встречаемостью самого заболевания, небольшой выборке пациентов в проведенных исследованиях, отсутствием в опубликованных данных отдаленных результатов лечения и рекомендаций по профилактике рестенозирования.

Цель исследования:

Оптимизировать тактику внутрипросветного лечения стриктур пищевода при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза у детей.

Задачи исследования:

1. Определить основные характеристики стриктур пищевода при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза у детей.
2. Определить показания к проведению баллонной дилатации стриктур пищевода у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.
3. Определить эффективность и безопасность баллонной дилатации под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем при лечении стриктур пищевода у детей при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза.
4. Разработать меры по профилактике рестенозирования пищевода у детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.

5. Оценить эффективность реканализации просвета пищевода для улучшения нутритивного статуса у детей при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза.

Научная новизна

Впервые в России на репрезентативной выборке пациентов определена характеристика стриктур пищевода у детей с орфанным заболеванием – врожденным дистрофическим буллезным эпидермолизом, установлено их значение в тяжести течения заболевания.

Определены условия и сформулированы рекомендации по рентгеновскому и эндоскопическому контролю внутрипросветной реканализации пищевода у этой редкой категории пациентов.

Впервые создан алгоритм внутрипросветного лечения стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем при врожденном буллезном эпидермолизе у детей.

Определены необходимые меры профилактики рестенозирования пищевода при врожденном буллезном эпидермолизе у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что БД стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем у детей при дистрофической форме БЭ на фоне симптомов дисфагии является эффективным и безопасным методом лечения стриктур пищевода, который позволяет устранить симптомы дисфагии без возникновения серьезных осложнений и в кратчайшие сроки вернуть пациентам возможность адекватного перорального питания.

Показана эффективность назначения суспензии будесонида в смеси с загустителем в послеоперационном периоде на срок не менее 3 месяцев для профилактики рестенозирования, что позволяет достичь стойкой ремиссии в 95% случаев за период наблюдения более 3 лет.

Восстановление проходимости пищевода положительно влияет на нутритивный статус пациентов, снижая степень нутритивного риска.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в практику отделения эндоскопических исследований, отделения хирургии с неотложной и плановой помощью, и отделения дерматологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, хирургического отделения №3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности лечения стриктур пищевода у пациентов с врожденным БЭ в ближайшем и отдалённом послеоперационных периодах. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов). Дизайн работы состоял в открытом ретроспективном и проспективном изучении групп пациентов со стриктурами пищевода различной этиологии и сравнении эффективности их лечения между собой. При этом использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Баллонная дилатация стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем является эффективным методом реканализации пищевода у детей при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза, снижая степень выраженности стриктуры (по расчету ИС), уровень дисфагии;

2. Баллонная дилатация стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем является безопасным методом реканализации пищевода у детей при буллезном эпидермолизе, в связи с отсутствием осложнений;
3. БД стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем снижает степень нутритивной недостаточности согласно динамической оценке показателя индекса нутритивного риска по шкале THINC у пациентов с буллезным эпидермолизом;
4. Для профилактики рестенозирования пищевода при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза у детей эффективным и безопасным является назначение суспензии будесонида в смеси с мальтодекстрином для приема через рот, в связи со снижением количества рецидивов в послеоперационном периоде, отсутствием осложнений;

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов, подтверждается достаточным объемом полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных, их статистическим анализом с применением современных средств обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Втором съезде детских хирургов России, конкурсе молодых ученых (г. Москва, 21-23 октября 2016), Всероссийской научно-практической конференции "Фармакотерапия и диетология в педиатрии" (г. Грозный, 28-30 сентября 2017), XX Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы

педиатрии» с международным участием, конкурс молодых ученых - 2 место; устный доклад (Москва, 16–18 февраля 2018), VI Всероссийской научно-практической конференция "Неотложная детская хирургия и травматология" в рамках XX Конгресса педиатров России (Москва, 16–18 февраля 2018), XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 15-18 мая 2018), World Congress of IASGO (г. Москва, 9-12 сентября 2018).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 3 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; 6 тезисов в материалах российских конгрессов, 1 тезис в материалах зарубежного конгресса.

Личный вклад автора

Работа проведена автором лично, на всех ее этапах, включающих разработку дизайна исследования, формирования необходимых баз данных, общение с пациентами и их законными представителями, непосредственное участие в проведении БД, а также статистическая обработка полученных результатов, их публикация и обсуждение на научных конгрессах.

Объём и структура диссертации:

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертации изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 рисунками и 14 таблицами. Библиографический указатель содержит ссылки на 89 источников, из них 17 - отечественных и 72 - зарубежных.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ У ДЕТЕЙ (Обзор Литературы)

1.1 Общие положения и классификация стриктур пищевода у детей.

Стенозом (или стриктурой) пищевода называется уменьшение диаметра просвета пищевода, которое приводит к нарушению его нормальной проходимости. Среди стенозов пищевода у детей различают: врожденные и приобретенные. При врожденных стенозах наиболее часто к сужению просвета пищевода приводит наличие в стенке пищевода фиброзных (фибромускулярный тип) или хрящевых колец (рудиментарный хрящевой тип) [33]. Также возможно сдавление пищевода извне, атипично расположенными или аномально развитыми сосудами (аортой и ее ветвями). Клинически, врожденные стенозы пищевода проявляются при первых кормлениях новорожденного следующими симптомами: срыгивание нествороженным молоком, обильное слюноотделение, выделение слизи из носа. Лечение врожденных стенозов преимущественно оперативное [33].

Приобретенные стенозы делятся на доброкачественные и злокачественные (стенозы пищевода при злокачественных новообразованиях). У детей приобретенные стенозы являются преимущественно доброкачественными, и являются следствием формирования рубцовой ткани, суживающей нормальный просвет пищевода и нарушающей его проходимость.

Рубцовые стриктуры пищевода на протяжении длительного времени являются трудно разрешимой проблемой хирургии, занимая второе место среди заболеваний пищевода у взрослых и первое - у детей [13]. В отличие от взрослых, этиологический фактор возникновения стриктур у детей носит преимущественно доброкачественный характер.

Типы стриктур пищевода у детей по частоте встречаемости [33]:

- 1) Постожоговые (коррозивные), при проглатывании химически активных веществ (щелочь, кислота)
- 2) Постхирургические (стенозы анастомозов), при атрезии пищевода
- 3) Врожденные стенозы
- 4) Пептические стриктуры, вызванные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ)
- 5) Стриктуры при буллезном эпидермолизе
- 6) Стриктуры при эозинофильном эзофагите
- 7) Опухолевые стенозы

Основным клиническим проявлением стеноза пищевода, независимо от его этиологии, является нарушение глотания (дисфагия) различной степени выраженности (табл.1). Также возможно возникновение обильной саливации, отказа от еды, болей по ходу пищевода, рвоты, иногда кровотечения. Описанные симптомы являются следствием наличия препятствия в просвете пищевода, нарушая пероральное питание и поступление адекватного количества калорий и питательных веществ. Данное состояние сопровождается потерей веса, нарушением нутритивного статуса, отставанием физического и психического развития. Нарушенный акт глотания также может явиться причиной аспирационного синдрома (в особенности при стенозах верхних отделов пищевода), с возникновением пневмонии и обструкции дыхательных путей [57, 66]. Также нарушение перорального кормления негативно сказывается на нутритивном статусе пациента. Лечение направлено на устранение сужения просвета пищевода, предотвращения возникновения рецидива (рестенозирования), а также восстановление нормального нутритивного статуса.

Для оценки степени дисфагии наиболее распространена шкала Bown [2, 26, 27].

Таблица 1.

Степень	Характеристика степени дисфагии
0	Нормальное глотание
1	Периодические затруднения при прохождении твердой пищи
2	Употребление только мягкой, полужидкой пищи
3	Употребление только жидкой пищи
4	Невозможность проглотить слюну

1.2 Диагностика стриктур пищевода у детей различной этиологии

Ведущая роль в диагностике стенозов пищевода принадлежит двум методам исследования – рентгеновскому и эндоскопическому [2]. В зависимости от степени дисфагии, этиологии стриктур и возраста детей рентгеновское исследование пищевода выполняется с использованием разных контрастных веществ: бариевой взвеси или водорастворимых рентгеноконтрастных препаратов на основе йода. Из-за нарушенного акта глотания существует риск попадания контрастного вещества в дыхательные пути, в особенности у следующих пациентов: имеющих послеожоговые изменения глотки и входа в пищевод; у детей первых лет жизни; независимо от возраста у пациентов с буллезным эпидермолизом. В связи с этим наиболее рациональным является использование водорастворимого контрастного вещества, а не бариевой взвеси.

Рентгеновское исследование позволяет определить: наличие и локализацию органического сужения/сужений пищевода, оценить степень их тяжести, количество и протяженность (рис.1).

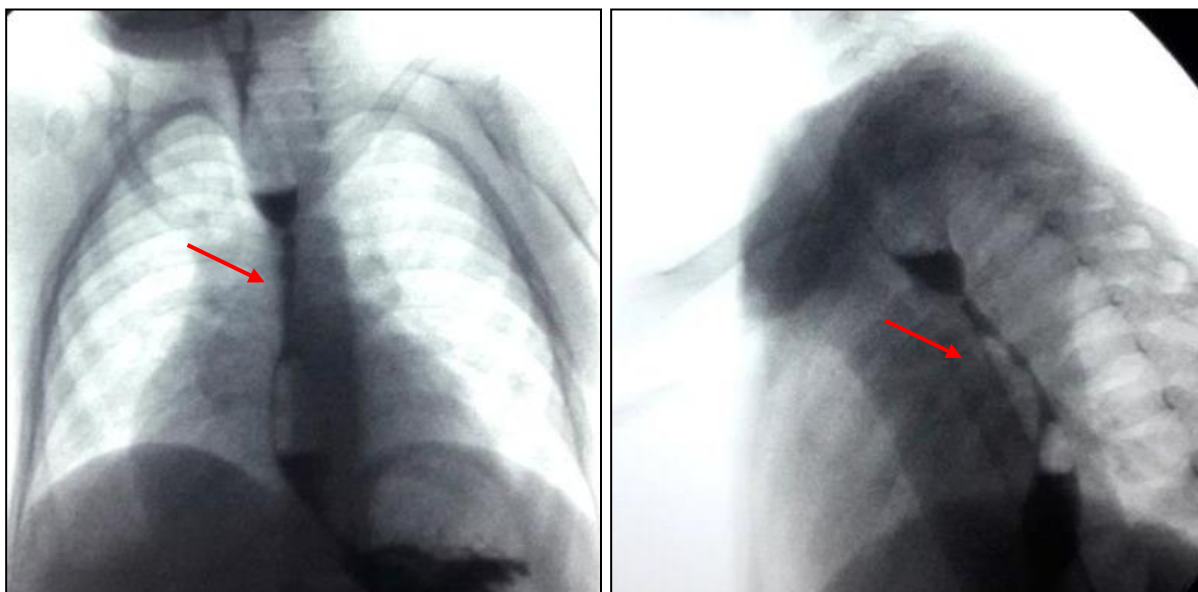


Рис. 1. Стриктура в средней трети пищевода 2-4 мм, протяженностью 4,5 мм

Также могут быть выявлены пищеводно-респираторные свищи и дивертикулы, при которых эндоскопические диагностические и лечебные манипуляции следует проводить с особой осторожностью, для минимизации риска возникновения серьезных осложнений [2]. Современные рентгеновские аппараты позволяют проследить и зафиксировать распространение контрастного вещества по пищеводу, что дает возможность дифференцировать физиологическое сокращение пищевода от органических сужений, а также точно диагностировать перфорацию стенки пищевода при выполнении лечебного вмешательства (бужирование, баллонная дилатация) [5].

Эндоскопическое исследование в диагностике рубцовых стенозов пищевода позволяет оценить диаметр супрастенотического отдела, установить верхний уровень стриктуры, определить степень сужения пищевода согласно эндоскопической классификации (рис.2).

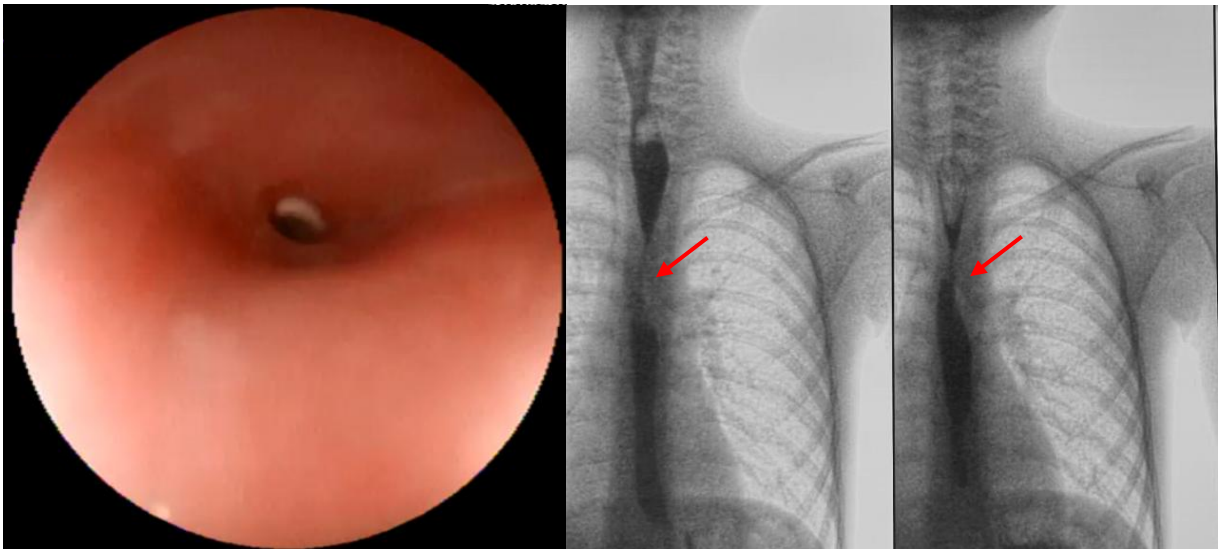


Рис. 2. Стеноз средней трети пищевода. Рентгенологически – сужение до 1 мм на протяжении 2,5 см. Эндоскопически – стеноз IV степени.

Если эндоскопом удастся преодолеть область сужения, то оцениваются состояние слизистой оболочки и протяженность стеноза, осматриваются нижележащие отделы пищевода, желудок и двенадцатиперстная кишка [4].

При полной непроходимости пищевода [4] и при наличии ранее установленной гастростомы, для полноценного осмотра субстенотического отдела пищевода следует выполнять ретроградную гастроэзофагоскопию. В зависимости от локализации выделяют следующие типы стриктур пищевода [2]: высокие – вход в пищевод, шейный отдел пищевода (верхняя треть пищевода); средние – аортальные, бифуркационные (средняя треть пищевода); низкие – эпифренальные, кардиальные (нижняя треть пищевода); комбинированные – стриктуры пищевода и желудка. По протяженности при рубцовых стенозах пищевода различают три степени поражения [2]: короткие стриктуры (менее 2 см); протяженные стриктуры (от 2 до 5 см); субтотальные и тотальные стриктуры (более 5 см).

Ю.И. Галлингером Ю.И. и соавторами предложена классификация (табл.2) рубцовых стенозов пищевода, основанная на эндоскопических данных [2, 4].

Таблица 2

Эндоскопическая классификация рубцовых стенозов пищевода Ю.И. Галлингера	
Степень	Характеристика
I	Диаметр просвета пищевода в зоне стриктуры 9-11 мм, удается провести через зону сужения гастроинтестинальный эндоскоп среднего калибра
II	Диаметр просвета 6-8 мм, удается провести через стриктуру эндоскоп малого диаметра (5-5,5 мм)
III	Диаметр просвета в зоне сужения 3-5 мм, удается провести через область стеноза ультратонкий эндоскоп (бронхоскоп)
IV	Диаметр просвета пищевода в зоне стриктуры 0-2 мм, не удается провести через стеноз даже ультратонкий эндоскоп

Подобное разделение стриктур пищевода по степени сужения представляется целесообразным, так как оно коррелирует со шкалой Bown для определения степени дисфагии. Однако полного совпадения степени сужения и степени дисфагии может не быть, так как проходимость пищи и жидкости зависит не только от диаметра просвета пищевода и протяженности сужения, но и от локализации стриктуры, сохранения перистальтики, эластичности стенок пищевода, выраженности сопутствующего воспаления, степени дилатации супрастенотического отдела и других факторов [2, 4].

1.3 Эпидемиология и классификация буллезного эпидермолиза.

Буллезный эпидермолиз существует как наследственное, так и приобретенное заболевание [44, 77]. Наследственный (врожденный) буллезный эпидермолиз (БЭ) это группа редких (орфанных) генетически и клинически гетерогенных заболеваний, характеризующихся образованием

пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате минимальной травмы [22, 44, 80].

Согласно современной классификации (2014 г.) [41] различают следующие основные типы БЭ: простой, пограничный, дистрофический, синдром Киндлера и еще более 30 подтипов болезни [41]. Тип БЭ определяет уровень формирования патологического процесса. При простом БЭ формирование пузыря происходит на уровне базальных клеток вследствие дефектного белка – кератина, при пограничном БЭ – на уровне светлой пластинки (*lamina lucida*) базальной мембраны, при дистрофическом БЭ – между дермой и эпидермисом (на уровне дермо-эпидермального соединения) [80]. Приобретенный буллезный эпидермолиз это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой аутоантител к коллагену VII типа, в связи с чем, как и при дистрофической форме БЭ нарушается целостность кожи на уровне дермо-эпидермального соединения [77].

Наиболее достоверные данные о распространенности и заболеваемости получены из Национального регистра БЭ (National Epidermolysis Bullosa Registry, NEBR, США), в котором в период с 1986 по 2002 г. было зарегистрировано более 3 тыс. пациентов [44]. Согласно этим данным, распространенность БЭ составила 1,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 2,0 случая на 100 тыс. живых новорожденных [44]. За тот же период показатели заболеваемости БЭ по подтипам составили: простой БЭ — 0,8, пограничный — 0,3, доминантный дистрофический — 0,2, рецессивный дистрофический — 0,3 случая на 100 тыс. живых новорожденных. Распространенность в Австралии, по данным Австралийского регистра БЭ, составила 1 случай на 100 тыс. живых новорожденных [59]. В Великобритании в период 2002–2010 гг. заболеваемость составляла 6,6 случаев на 100 тыс. живых новорожденных, а распространенность — 1,5 на 100 тыс. населения [28, 55, 69]. По данным Национального регистра БЭ [40], распространенность заболевания (на 100

тыс. родившихся живыми) в Норвегии составляет 5,4 случая, в Японии — 0,78, в Италии — 1,54, в Австралии — 1,03, в Хорватии — 0,96. В Российской Федерации на территории 70 субъектов из 85 распространенность врожденного БЭ в среднем составила 0,04 случая на 100 тыс. населения [84]. Популяционная частота врожденного БЭ в России, по некоторым оценкам, составляет 1:50 000–300 000, а прогнозируемое ежегодное количество пациентов врожденным БЭ — от 14 до 34 случаев на 1,7 млн новорожденных [36]. В 2016 г. в благотворительном фонде «Б.Э.Л.А. Дети-бабочки» зарегистрировано более 300 детей с БЭ [9].

1.4 Патогенетические аспекты в формировании стриктуры пищевода при буллезном эпидермолизе.

Различные формы БЭ могут сопровождаться разнообразными внекожными осложнениями. Формирование пузырей может возникать практически на любой слизистой поверхности, включая желудочно-кишечный тракт, верхние дыхательные пути, мочеполовую систему, а также органы чувств, такие как глаз и ухо [28]. Поражение пищевода наиболее часто происходит у пациентов с дистрофической и пограничной формой БЭ [42, 47].

В основе этиологии и патогенеза поражения пищевода при БЭ лежит эмбриогенез. В первые 2–3 недели эмбрионального развития формируется глоточная кишка, являющаяся основой для органов дыхания и пищеварения. К концу 4-й недели эмбриогенеза глоточная кишка разделяется продольной перегородкой на 2 трубки: переднюю (дыхательную) и заднюю (пищеводную). Эпителий пищеводной трубки образуется из прехордальной пластинки, расположенной как в энтодерме, так и в эктодерме передней кишки, которая в свою очередь даёт начало развитию многослойного плоского ороговевающего эпителия кожи. В связи с тесной связью эмбрионального развития эпителия кожи и пищеводной трубки, патологические проявления БЭ возникают и на

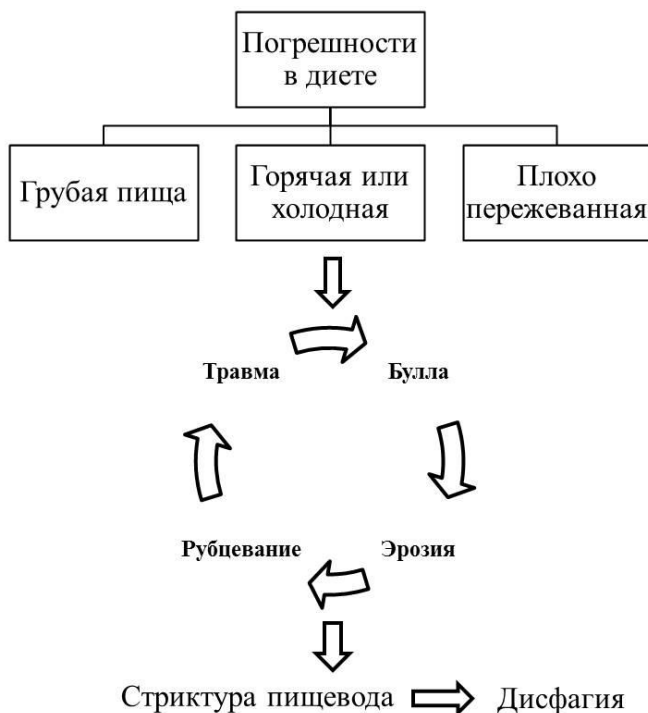
слизистой оболочке пищевода. Эпителий пищевода в процессе эмбриогенеза трансформируется из однослойного, в многослойный плоский неороговевающий (конец 6 месяца эмбриогенеза).

Так как дефектный коллаген 7 типа (при дистрофической форме БЭ), а ламинин, COLVIII и интегрин (при пограничной форме БЭ) присутствуют в базальной мембране кожи и эпителия пищевода, минимальная травма слизистой оболочки ведет к нарушению ее целостности, образованию дефектов стенки пищевода (пузырей и эрозий), способствует течению хронического воспалительного процесса (рис.3). В дальнейшем в результате эпителизации дефектов происходит формирование рубцовой стриктуры. Немаловажную роль в формировании стриктур оказывает течение хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [20, 37].

Рисунок 3

Факторы определяющие возникновение стриктуры

Любое механическое или термическое воздействие на слизистую оболочку пищевода



Наиболее часто стриктуры при БЭ локализуются в проксимальном отделе пищевода и в его средней трети [42]. Проксимальное расположение зоны стеноза пищевода может повлечь за собой развитие аспирационной пневмонии [31, 68]. Такая патогномичная локализация объясняется наличием физиологических сужений: место прилегания к пищеводу дуги аорты (на уровне ThIII) и левого главного бронха (на уровне ThV), где пищевод наиболее сильно подвержен механическому воздействию. В большинстве случаев небольшой протяженности (по типу «перетяжки»). В отличие от доброкачественных стриктур пищевода, вызванных другой этиологией, в формирование стриктуры при БЭ вовлекается только слизистая оболочка и ее мышечная пластинка [57]. В зависимости от количества стриктуры пищевода могут быть единичными и множественными.

Клинически наличие сужения в пищеводе проявляется симптомами дисфагии (поперхивание, затруднение глотания, гиперсаливация), что ведет к нарушению перорального кормления и изменению нутритивного статуса ребенка. Обедненный нутритивный статус (недостаток поступления в организм ребенка необходимого количества калорий, витаминов и микроэлементов) сопровождается задержкой физического и психического развития [11].

Одним из важнейших аспектов, способствующих заживлению язв и эрозий на коже и слизистой оболочке, а также для предупреждения развития вторичной инфекции, является поддержание адекватного нутритивного статуса [11, 33, 61]. Однако наличие стриктуры пищевода, прогрессирующей микростомии (к 12 годам более чем 50% пациентов с рецессивным дистрофическим буллёзным эпидермолизом развивается выраженная микростомия и анкилоглоссия [9]) препятствуют нормальному питанию, что негативно сказывается на соматическом статусе, качестве жизни ребенка и на его регенеративной способности его кожи.

1.5 Методы лечения стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей.

Для лечения стриктур пищевода у детей с БЭ используются: консервативные методы, внутриспросветная реканализация (баллонная дилатация), хирургические методы. При этом лечение направлено на борьбу с инфекционным процессом в связи с постоянным наличием дефектов кожи и слизистой оболочки, а также обеспечение организма достаточным количеством питательных веществ для его развития в соответствии с возрастом и восстановления ресурсов, потраченных на заживление раневых поверхностей. Как было сказано ранее, поражение слизистой оболочки, в частности ротовой полости и пищевода, ведет к сужению ротового отверстия - микростомии, укорочение уздечки - анкилоглоссии, и сужению просвета пищевода - рубцовой стриктуре. Данные состояния сильно ухудшают качество жизни пациентов с БЭ и оказывают негативное влияние на общее состояние больного и его нутритивный статус [11].

Консервативная терапия (КТ) не является радикальной мерой и чаще всего используется для профилактики рестенозирования пищевода и поддержания периода ремиссии после проведения баллонной дилатации. Целью КТ является купирование воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода, уменьшение фибробластической активности в формирующейся рубцовой ткани, а также повреждающего действия кислоты на стенки пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР), который зачастую выступает как дополнительный патогенетический фактор [67]. Для этой цели используются системные и топические противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы (ИПП). К системным относятся глюкокортикостероиды (ГКС), к топическим – топические ГКС (Будесонид) и антибиотики (Митомицин Ц). Эффективность системных препаратов в лечении стриктур пищевода была опровергнута [29, 39, 49]. Топическая терапия Будесонидом и

Митомицином-Ц не имеет доказательной базы, они предложены как дополнительные меры для возможного увеличения периода ремиссии и снижения количества повторных дилатаций, о чем имеются отдельные сообщения [37, 88].

К *внутрипросветным методам* лечения относятся *бужирование и баллонная дилатация*. Первый успешный опыт бужирования в лечении стриктуры пищевода у пациента с врожденным РДБЭ был получен еще в 1928 г. [72]. Данный метод показал себя достаточно эффективным малоинвазивным методом для расправления стриктуры пищевода и купирования дисфагии. Однако аксиальное направление прилагаемой силы при бужировании не является подходящим для реканализации пищевода у детей с БЭ, так как повреждается эпителий пищевода практически по всей его длине, в том числе и интактная его часть, не вовлеченная в формирование рубцовой стриктуры, что сопровождается высоким риском перфорации [50, 51, 58]. Опубликованных данных по результатам использования этого метода крайне мало, однако описаны случаи перфорации пищевода с летальным исходом [58]. При этом обширная травма слизистой оболочки пищевода у пациентов с БЭ способствует появлению новых булл, увеличения интенсивности воспаления на протяженном участке пищевода, что завершается формированием стеноза. Выявлено, что у всех пациентов с БЭ, которым проводилось бужирование пищевода, в большинстве случаев отмечалось его рестенозирование [58, 64].

В связи с этим были предложены различные модификации бужирования пищевода у пациентов с БЭ, включающие использование эндоскопа для визуализации стеноза и последующего бужирования нитевидными дилататорами под контролем зрения. Однако использование бужа как дилататора сопровождалось значительным постоперационным болевым синдромом и обширным ятрогенным повреждением слизистой оболочки пищевода. Это удлиняло период восстановления после

проведения процедуры, увеличивало риски возникновения осложнений (отслоение эпителия или перфорация) и затрудняло адекватное пероральное кормление пациентов, которое начиналось не ранее чем через 7-10 дней после бужирования [71]. Поэтому в настоящее время бужирование не рассматривается как метод лечения стриктур пищевода у пациентов с БЭ [21, 43, 49]. У таких пациентов оно было заменено менее травматичной гидростатической баллонной дилатацией.

Баллонная дилатация имеет механизм воздействия на суженый участок пищевода, практически исключая травму интактной слизистой оболочки. Прилагаемая сила при баллонной дилатации имеет радиально-направленный характер, что исключает растяжение пищевода в длину, уменьшая площадь воздействия, делая его более прицельным (рис.4).

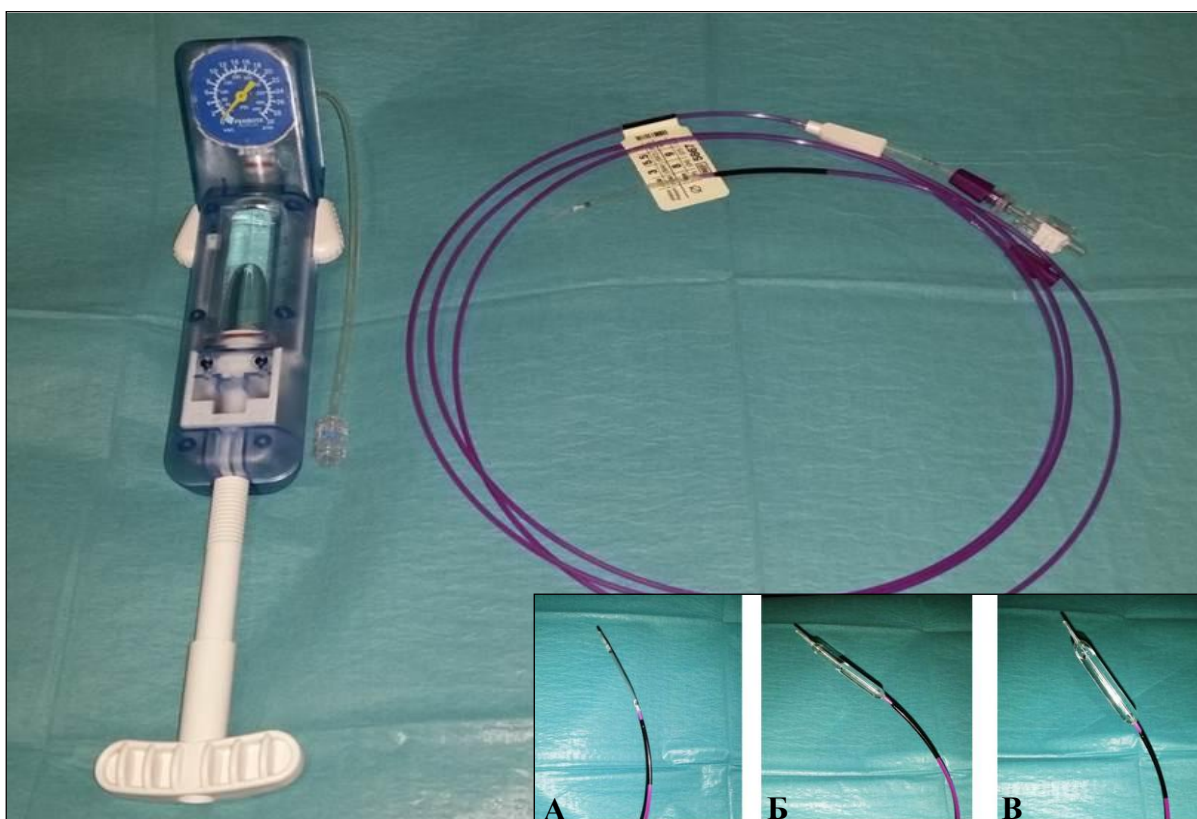


Рис.4 Нагнетающее устройство - инсуффлятор (слева), баллонный катетер (слева); А - баллон сдут; Б - баллон раздут до 8 мм/3 атмосферы; В - баллон раздут до 10 мм/9 атмосфер;

Все это позволяет использовать БД у детей с БЭ, как эффективный и безопасный метод реканализации пищевода. Существуют различные варианты БД стриктур пищевода у детей с БЭ в зависимости от способа визуализации процесса: под эндоскопическим контролем; под рентгеновским контролем; под эндоскопическим и рентгеновским контролем. Следует учитывать, что этот метод может проводиться как антеградно (через рот), так и ретроградно (через гастростому). Однако пока нет единого мнения о том, какой из описанных вариантов БД является более эффективным, безопасным и подходящим для дилатации стриктур пищевода у детей с БЭ. Очевидно, что у пациентов с ДБЭ очень важно минимизировать инвазивное воздействие на пищевод для уменьшения риска возможной травмы его слизистой оболочки. Установлено, что у пациентов с БЭ для достижения стойкого эффекта требовалось меньшее число проведения дилатаций нежели при стенозах другой этиологии [39, 48], где требовалось от 5-9 дилатаций [31, 54]. При этом была выявлена зависимость от возраста: чем в более позднем возрасте формировались стриктуры пищевода у пациентов с БЭ, тем меньше требовалось повторных дилатаций [31].

Эндоскопически-ассистированная баллонная дилатация. Впервые баллонную дилатацию успешно использовали в лечении стриктур пищевода у 3 молодых пациентов с БЭ, осложнений отмечено не было, жалобы на затруднение глотания после проведения БД купированы у всех пациентов на 2,5 года. [79]. Существуют различные модификации БД: с использованием эндоскопической ассистенции, без эндоскопического контроля с использованием рентгенассистенции и совмещение этих методов. Однако согласованной позиции относительно выбора модификации БД у пациентов с БЭ пока нет. Первый опыт эндоскопически-ассистированной БД пищевода при БЭ был получен во Франции, данная методика позволяла вернуть нормальное кормление ребенка без возникновения осложнений [24]. Так же успешный опыт

использования эндоскопически-ассистированной БД у взрослого пациента описан D.J. Lazars в 1997 году без возникновения осложнений [63]. Однако по данным ряда авторов, следует избегать использования БД с эндоскопической ассистенцией или бужирования при реканализации пищевода у детей с БЭ [39, 57, 74]. И буж и эндоскоп оказывают продольное тангенциальное воздействие на чрезвычайно ранимую слизистую оболочку пищевода, что увеличивает риск кровотечения, перфорации и возникновения новых участков сужения [57, 74]. Описаны случаи возникновения кровоточащих булл и развития септицемии, индуцированных воздействием эндоскопа [32]. При эндоскопической ассистенции технический успех составил 86-100%, интервал между дилатациями - от 14 дней до 3 месяцев, количество дилатаций на одного пациента: от 2 до 7 сеансов (медиана). Также нужно отметить значительную прибавку в массе тела пациентов после проведения курса БД - от 2,9 до 12,3 кг. При этом было выявлено возникновение 4 перфораций пищевода, одна из которых потребовала установки гастростомической трубки, остальные лечились консервативно (продолжительная глоточная аспирация, парентеральное питание, антибиотикотерапия) в течение 10 дней [20, 49].

Использование ультратонких эндоскопов для уменьшения воздействия трения на слизистую оболочку (наружный диаметр некоторых эндоскопов достигает 5,4 мм, диаметр рабочего канала 2,2 мм) не позволяет осуществлять эндоскопическую ассистенцию, так как диаметр баллонных катетеров составляет 7 Fr (2,333 мм), и проведение его через рабочий канал пока невозможно [78].

Рентген-ассистированная баллонная дилатация (РГБД). Первые результаты проведения БД под рентгеновским контролем появились в 1984 г. [39]. Такая РГБД была выполнена 3 пациентам с БЭ в возрасте от 15 до 19 лет. Результатом стало значительное снижение уровня дисфагии после процедуры относительного базового уровня. В день операции пациенты

уже могли потреблять протертую пищу и были выписаны на следующие сутки. Спустя более 9 лет наблюдения, лишь 1 пациент обратился с рецидивом и потребовал повторного вмешательства [39]. При рентгеновском контроле после БД только у 25% пациентов возникал рецидив стеноза в отсроченном периоде наблюдения (от 3 до 10 лет, среднее значение 7,5 лет) [48]. При этом было показано, что чем старше пациент, тем меньшее количество повторных дилатаций проводится, соответственно, дольше длится период ремиссии [54].

Большая выборка пациентов (126 человек), входила в исследование с использованием РГБД, где было проведено более чем 400 процедур (интервал 1-14, среднее: 4 на пациента) [71]. При этом среднее количество БД составило от 3 до 9 на 1 больного [22, 23, 34, 37, 71]. Чаще всего стриктуры определялись в верхней и средней трети пищевода [23, 34, 56, 60, 71, 72, 74, 81, 83], являясь короткими или струновидными стриктурами с малым диаметром (1-5 мм) [37, 56, 72, 74, 81]. После проведения РГБД отмечалось значительное снижение уровня дисфагии, без возникновения осложнений, что позволяет выписать пациента из стационара уже на 1 послеоперационные сутки [81]. При этом осложнения включали 3 перфорации пищевода, 1 аспирацию контрастного вещества и 10 случаев с возникновением транзиторной дисфагии. В дополнение к БД, в некоторых работах пациентам назначались следующие препараты: фенитоин, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, Будесонид перорально в специально приготовленной эмульсии. После проведения РГБД, как и после других вариантов использования БД отмечалось значительное увеличение индекса массы тела или прибавки в весе в течение 4-6 недель после проведения процедуры [23, 39, 71, 72]. Период ремиссии после проведения БД колебался от 1 дня до 8 лет, однако это во многом зависит от длительности наблюдения за больными (от 14 мес. до 14 лет) [34, 56].

Техника проведения РГБД практически исключает тангенциальное механическое воздействие на слизистую оболочку пищевода, так как реканализация пищевода осуществляется без использования эндоскопа и бужа, что позволяет определять ее как «метод выбора» [44, 63].

Хирургические методы. При отсутствии положительного эффекта от консервативного и внутрисветного лечения показана хирургическая коррекция стенозированного участка пищевода. К хирургическим методам относятся следующие операции: пластика пищевода желудком или толстой кишкой; резекция стенозированного участка пищевода с наложением анастомоза [30, 35].

При БЭ хирургическое лечение является крайней мерой, потому что сопровождается послеоперационными осложнениями. Детям с рефрактерными стриктурами выполняется установка гастростомической трубки, позволяющей осуществлять коррекцию нутритивного статуса ребенка и проводить повторные сеансы баллонной дилатации ретроградно в условиях седации, особенно в случае возникновения рецидива стеноза [86]. Установка гастростомы у детей с БЭ также имеет свои особенности и различные техники ее выполнения.

Гастростомия и ретроградная баллонная дилатация. Достаточное потребление питательных веществ и витаминов у пациентов с БЭ является крайне важным аспектом, так как организм задействует большие пластические ресурсы для заживления дефектов кожи и слизистой, борьбы с инфекционными осложнениями. Нужно учитывать также, что наличие различных осложнений БЭ, таких как микростомия, анкилоглоссия, стриктуры пищевода, существенно затрудняют физиологичное поступление нутриентов в организм ребенка. Несмотря на успешную дилатацию стриктур пищевода, приблизительно 25-35% пациентов имеют выраженную задержку физического развития и нуждаются в дополнительном питании [71]. Кроме того у детей с различными формами БЭ возникают: анемия различной выраженности, гиповитаминоз,

недостаток микроэлементов, неадекватный состав эссенциальных микроэлементов, ответственных за работу иммунитета, оптимальный рост и развитие мозга [11]. Отставание в развитии также сопровождается потерей социальной интеграции, уменьшением адаптации в обществе, возникновением эмоциональных проблем и снижении качества жизни [11, 46, 89]. Кроме того, консервативные методы, которые обеспечивают потребление пищи и энергетическую поддержку, не дают значимого успеха в купировании недостатка нутриентов и улучшения качества жизни. Кормление через зонд не используется, так как он легко повреждает слизистую оболочку пищевода.

Существует альтернативный способ кормления детей, которые испытывают нутритивную недостаточность и не имеют возможности восполнить ее физиологическим путем (через рот). Этим способом является постановка гастростомической трубки для кормления и гипералиментации. При рецидивирующих стриктурах у детей с тяжелым течением БЭ, гастростома дает возможность проводить повторные сеансы реканализации пищевода методом баллонной дилатации ретроградно, с меньшим риском травмировать интактную слизистую оболочку. Гастростомия является инвазивным, но эффективным методом, позволяющим адекватно поддерживать нутритивный статус и физическое развитие ребенка [18]. Гастростома так же облегчает усвоение и введение лекарственных препаратов, которые требуется пациентам с БЭ [86]. Существуют различные способы постановки гастростомы у детей с БЭ. Все они достаточно специфичны, и в них учтены особенности основного заболевания. Основное правило, которого придерживаются хирурги во время постановки гастростомы: исключить все возможные травмирующие факторы на кожу и слизистую оболочку при выполнении оперативного вмешательства.

1.6 Гастростомия у детей при БЭ

Виды постановки гастростомы:

1. Гастростомия с использованием лапаротомного доступа;
2. Перкутанная гастростомия (рентген-ассистированная или эндоскопически-ассистированная);
3. Лапароскопически-ассистированная гастростомия (ЛГ).

Каждая из методик имеет свои достоинства и недостатки. Традиционная практика формирования гастростомы путем минилапаротомии характеризуются высоким риском развития осложнений (возникновение свищевого хода), значительной травматизацией кожного покрова и в настоящий момент у детей с БЭ практически не используется [73, 85].

Постановка перкутанной эндоскопически устанавливаемой гастростомы (ПЭГ) по мнению ряда авторов, противопоказана у пациентов с БЭ из-за высокого риска травматизации слизистой оболочки пищевода эндоскопом [82, 75]. Однако для лечения детей с тяжелой генерализованной формой РДБЭ с рецидивирующими стриктурами пищевода, выраженной задержкой развития и низким индексом массы тела применяется двухэтапная методика: 1 этап включает проведение ортоградной эндоскопической баллонной дилатации с последующей постановкой эндоскопически-ассистированной чрескожной гастростомы; на 2 этапе проводится ретроградная рентген-ассистированной баллонная дилатация под короткой седацией при возникновении повторного стеноза пищевода, и гипералиментация через гастростому [89]. Серьезных осложнений после постановки ПЭГ не возникло. В 1 случае из 12 гастростома была удалена из-за появления язв на коже в области гастростомы; у 2 пациентов наблюдалось инфицирование раны в области постановки гастростомы, что было успешно устранено консервативной терапией.

Рентгенассистированная постанова гастростомы (РПГ)

проводится при тяжелом течении рецессивного дистрофического БЭ с выраженной задержкой физического развития детей и включает формирование гастростомы с последующей ретроградной баллонной дилатацией рецидивирующих стриктур пищевода [71]. Однако баллонная дилатация и постанова гастростомы осуществляется без эндоскопической ассистенции и проводится только под рентгеноскопическим контролем. При этом возможно ятрогенное повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ воздействием эндоскопа, что усложняет лечение, определяет риск возникновения новых пузырей и рецидива стриктуры пищевода [71]. Однако РПГ также содержит в себе определенные риски, такие как повреждения печени или образования желудочно-кишечного свища, в результате осуществляемого слепого прокола передней брюшной стенки, на одном из этапов операции [73, 76, 85].

Анализ результатов ЛГ с ПЭГ выявил, что уровень осложнений при использовании ПЭГ выше, чем при ЛГ [62, 19]. Эти осложнения включали перфорацию толстой кишки, развитие желудочно-кишечных свищей, раннее смещение гастростомической трубки. Отсутствие развития тяжелых осложнений после ЛГ по сравнению с 0,27% осложнений, возникших после ПЭГ [62]. При ЛГ риск развития свищей минимален, обеспечивается плотная фиксация гастростомической трубки, что позволяет начать кормление через гастростому в самые короткие сроки. Однако при постановке гастростомы лапароскопическим доступом, описаны случаи некорректного подбора длины гастростомической трубки. Возможно, что это связано с миорелаксацией пациента, вызванной анестезиологическим пособием. В случаях, когда длина гастростомы больше оптимального размера, существует риск возникновения мокнутия, раздражения и повреждения кожи в области стояния гастростомы. В то время как чрезмерно короткая гастростома может явиться причиной развития пролежней и болевого синдрома [75].

1.7 Анестезиологическое пособие.

Анестезиологическое пособие у детей с БЭ требует тщательной предоперационной подготовки. Для защиты кожи и слизистой оболочки от механического воздействия, при проведении анестезиологического пособия крайне важно использование специальных неадгезивных губчатых повязок (НГП). В частности, НГП укрывается кожный покров лицевой области в месте прилегания анестезиологической маски, НГП используется в качестве фиксирующего материала при постановке периферического доступа, для фиксации пульсоксиметра и электродов электрокардиографа. Все манипуляции проводимые анестезиологом производятся с особой осторожностью для предотвращения травматизации кожи и слизистых. При баллонной дилатации у детей с БЭ применяются следующие виды анальгезии: интубационный наркоз, ингаляционный масочный на самостоятельном дыхании или медикаментозная седация (рис.5). Для индукции анестезии используются ингаляционные анестетики или внутривенное введение седативных препаратов. При проведении антеградной БД и гастростомии у детей с БЭ отдают предпочтение интубации трахеи, так как при этом уменьшается риск возникновения осложнений (аспирация).

Однако проведение интубации сопровождается травмой слизистой оболочки ротоглотки, что является триггером для формирования пузырей в месте травмы [21, 74, 87]. При выраженной микростомии, анкилоглоссии и патологической установке зубного ряда (наклон в сторону ротовой полости) интубация трахеи бывает затруднена. В таких случаях интубация трахеи производится под эндоскопической ассистенцией [71]. При проведении ретроградной БД интубация трахеи не проводится, а анестезиологическое обеспечение ограничивается ингаляционными анестетиками или медикаментозной седацией [86].

1.8 Послеоперационное ведение

В послеоперационном периоде основное внимание уделяется постепенному увеличению энтеральной нагрузки и расширению рациона питания пациентов с БЭ. После проведения БД пациент наблюдается не менее 3 часов, перед тем как ему разрешается первый прием пищи и по некоторым данным, уже на 1 сутки после операции пациент может быть выписан из стационара [20, 49, 86].

Наличие дефектного белка или его отсутствие в структуре дермоэпидермального соединения или эпителия пищевода ведет к повреждению кожи и/или слизистой оболочки пищевода при любом механическом, термическом и химическом воздействии, с возникновением пузыря и поверхностного дефекта [57]. Данное состояние приводит к хроническому воспалительному процессу в слизистой оболочке пищевода и постепенному формированию стриктуры [45]. Как было сказано ранее, методом выбора в лечении стриктур пищевода у детей с БЭ является рентгеноскопически- или эндоскопически - ассистированная гидростатическая баллонная дилатация (БД) [88]. Однако, несмотря на эффективность БД в большинстве случаев, части пациентов с БЭ требуется проведение повторных сеансов дилатации каждые несколько месяцев в связи с рестенозированием просвета пищевода [33]. Поэтому требуется разработка мер профилактики по борьбе с возникновением рецидивов.

Учитывая особенности течения БЭ и этиологии стриктур пищевода, для профилактики его рецидива используются различные противовоспалительные препараты топического действия. Например, изначальное топическое применение ГКС оказалось эффективным при лечении эозинофильного эзофагита, который характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки пищевода, приводящим к образованию фиброзной ткани и формированию стриктуры [38, 65]. Описано использование данной методики для лечения и профилактики стриктур пищевода при БЭ. Существуют несколько специальных составов,

приготовленных из будесонида в небулах (0,5 мг/2мл), мальтодекстрина (5 г) и сукралозы (5 г), которые назначаются до и после проведения БД, для восстановления проходимости пищевода и как мера профилактики рестенозирования [37, 88]. Применение Будесонида показано после многократного лечения стриктур пищевода БД при частом их рецидивировании [37]. После назначения препарата период ремиссии и количество дилатаций в год снизилось более чем в 2 раза [37]. Это позволяет сделать вывод, что топическое пероральное применение Будесонида может снизить частоту оперативных вмешательств и частоту рецидивов [37, 88]. Из осложнений, после применения перорального приема Будесонида, у одного из пациентов наблюдалось микотическое поражение пищевода, которое с хорошим эффектом было вылечено путем приема антимикотических препаратов. Несмотря на хорошие результаты применения топических ГКС у детей со стриктурами при БЭ, эффективность препарата была показана на малой выборке пациентов с небольшим периодом наблюдения, что требует оценки отдаленных результатов.

Таким образом, доказана эффективность и безопасность баллонной дилатации, по сравнению с бужированием или хирургическим лечением стриктура пищевода при БЭ у детей. Однако публикаций по этой теме относительно немного, ввиду того, что основное заболевание (БЭ) является орфанным. Большинство исследований включает в себя малую выборку пациентов с небольшим периодом наблюдения. Единого мнения по поводу выбора ассистенции (рентгеновское излучение или эндоскоп) нет. Однако при анализе литературы выявлено, что проведение эндоскопически-ассистированной БД перфорация встречается чаще, чем при рентген-ассистированной БД. Существует единичные наблюдения с маленькой выборкой пациентов, в которых назначение пероральных ГКС, оказалось эффективным для поддержания ремиссии и улучшении прогноза в лечении стриктур пищевода. БД является малоинвазивной процедурой с малым

количеством осложнений, обладающая быстрым клиническим эффектом и коротким сроком госпитализации. По немногочисленным опубликованным данным, после проведения БД определяется значительная прибавка массы тела, восстановление нутритивного статуса, улучшение качества жизни пациентов и их социализации.

При формировании рефрактерных стриктур пищевода у пациентов с БЭ широко используется гастростомия. Она позволяет проводить гипералиментацию для восстановления дефицита белка, коррекции анемии и состава микроэлементов. Гастростома дает возможность проводить БД ретроградно, с уменьшением риска травмирования слизистой оболочки ротоглотки и интактного отдела пищевода [78]. Ретроградная реканализация минимизирует риск аспирации при общем обезболивании, и дает возможность анестезиологам использовать более щадящие методы наркоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе отделения эндоскопических исследований (заведующий отделением – д.м.н., М.М. Лохматов), Федерального Государственного Автономного Учреждения «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

2.1 Общая характеристика пациентов

Всего в исследование было включено 50 детей. Из них 40 пациентов с буллезным эпидермолизом (I группа) и диагностированной стриктурой пищевода на фоне дисфагии II-IV степени. Далее пациенты с БЭ разделялись на 2 подгруппы по 20 детей, в зависимости от вида проводимого лечения: IA – БД стриктуры пищевода и IB – БД стриктуры пищевода и назначение в послеоперационном периоде топического глюкокортикостероида (Будесонид) в виде перорального приема по заданной схеме. Так же для оценки эффективности БД и достаточности применяемого Будесонида у детей с БЭ в исследование было включено 10 пациентов со стриктурой пищевода, возникшей после оперативной коррекции атрезии пищевода.

Характеристика пациентов из подгруппы IA:

Возраст пациентов детей составил от 1 года до 14 лет. Средний возраст составил $6,8 \pm 3,2$ лет. В наблюдаемой группе по гендерному признаку дети делились практически в равной степени: девочки – 10 (55%), мальчики – 9 (45%). В возрасте от 1 года 3-х месяцев до 5 лет наблюдалось 9 детей (%), от 6 до 12 лет – 9 детей (%), в старшем возрасте от 13 до 17 лет – 1 ребенок (%) (табл.3).

Таблица 3.

Распределение детей со стриктурами пищевода при БЭ по полу и возрасту (n=20).

	До 5 лет	6 лет – 12 лет	13 лет – 17 лет	Всего (%)
М	4 (20%)	5 (25%)	0 (0%)	9 (45%)
Д	5 (25%)	5 (25%)	1 (5%)	11 (55%)
Всего (%)	9 (45%)	10 (50%)	1 (5%)	20 (100%)

Согласно результатам генетического исследования, форма буллезного эпидермолиза: рецессивно-дистрофическая у 20 пациентов (100%). Тяжесть БЭ, согласно бирмингемскому индексу (БИ) составила $61,10 \pm 11,05$ баллов из 100 максимально возможных.

Характеристика пациентов из подгруппы IV:

Возраст пациентов детей составил от 2 до 16 лет. Средний возраст составил $7,7 \pm 3,7$ лет. В наблюдаемой группе по гендерному признаку дети делились практически в равной степени: девочки – 11 (55%), мальчики – 9 (45%). В возрасте до 5 лет наблюдалось 6 детей (30%), от 6 до 12 лет – 12 детей (60%), в старшем возрасте от 13 до 17 лет – 2 ребенка (10%) (табл.4).

Таблица 4.

Распределение детей со стриктурами пищевода при БЭ по полу и возрасту (n=20).

	До 5 лет	6 лет – 12 лет	13 лет – 17 лет	Всего (%)
М	3 (15%)	6 (30%)	0 (%)	9 (45%)
Д	3 (15%)	6 (30%)	2 (10%)	11 (55%)
Всего (%)	6 (30%)	12 (60%)	2 (10%)	20 (100%)

Форма буллезного эпидермолиза согласно генетическому исследованию: рецессивно-дистрофическая у 20 пациентов (100%).

Тяжесть БЭ, согласно бирмингемскому индексу (БИ) составила $58,13 \pm 12,55$ баллов из 100 максимально возможных.

Характеристика пациентов из II группы:

В эту группу вошли 10 детей со стриктурой пищевода и с симптомами дисфагии после лапароскопической коррекции атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем. Возраст составил от 24 дней до 2 лет. Средний возраст составил $13,6 \pm 15,1$ месяцев. Из них девочки – 4 (40%), мальчики – 6 (60%).

2.2 Общая характеристика методов обследования

В обязательном порядке всем детям проводилось клинико-лабораторные исследования для оценки общего состояния, сопоставимости сравниваемых групп, наличия осложнений от проведенного лечения:

- Клинический анализ крови – Sysmex XN-1000; Siemens Advia 2120;
- Биохимический анализ крови – Roche Cobas c311;

Для оценки данных антропометрических показателей применялась модель Z-score. Z-score — оценка индивидуальных длины и массы тела детей за счет расчета стандартных отклонений или сигм, на которые исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции [11]. Учитывались следующие антропометрические показатели:

- WAZ (от Weight-for-Age Z-score) — масса тела/возраст;
- HAZ (от Height-for-Age Z-score) — рост/возраст;
- BAZ (от BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела/возраст [11].

Расчет антропометрических показателей осуществлялся на компьютерной программе «ANTHRO Plus», разработанной ВОЗ в 2007 году.

Мониторинг нутритивного статуса осуществлялся согласно расчету комплексного показателя нутритивного риска по лингвистически

адаптированной русскоязычной версии анкеты **THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise)**, рекомендованной для пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом (приложение 1 – таблицы 10-13) [11, 53]. Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ) выполнялось при помощи специальной сетки (приложение 1). Данная анкета включает три основные группы критериев, оценивающих состояние ребенка: антропометрические показатели, признаки нарушений со стороны органов пищеварения, дерматологические симптомы. Максимальная сумма баллов составляет 100. Чем выше количество баллов, тем больше риск нарушения нутритивного статуса. Расчет THINC и ППТ производился с учетом возраста пациента: до 18 месяцев и после 18 месяцев.

Основным методом диагностики стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе являлось проведение **рентгеноскопического исследования** (аппарат – Siemens X-ray Luminos aRF Max (ОПТИТОР 150/40/80НС-10) пищевода с использованием водорастворимого контрастного вещества на основе йода (Визипак 320 мг йода/мл). Эндоскопическое исследование как метод диагностики детям с БЭ не проводился, ввиду чрезмерной ранимости слизистой оболочки. Детям с симптомами дисфагии после операции по поводу атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем проводилось **эндоскопическое исследование** (эндоскоп – Olympus GIF-XP 150N; видеосистема – Olympus Evis Exera II CV-180). Оба метода позволяли верифицировать наличие сужения в просвете пищевода, затрудняющее прохождение пищи, и позволяли получить характеристики сужения для определения дальнейшей тактики лечения.

Степень выраженности стеноза оценивалась путем измерения индекса стриктуры, который рассчитывался по определенной формуле (рис.6).

$$\text{Индекс стриктуры (ИС)} = (A-a)/A$$

Где А – диаметр пищевода над стриктурой, а – диаметр пищевода в области стриктуры. ИС измерялся по рентгеновским снимкам в прямой и боковой проекциях, и в оценке тяжести использовалось наибольшее ее значение. Измерение и сравнение ИС производилось до БД, после БД, через 3 и 6 месяцев после БД. I степенью считался $ИС \leq 0,2$; II степенью считался $ИС = 0,2-0,5$; III степенью считался $ИС \geq 0,5$.

Во время проведения баллонной дилатации **рентгеноскопический контроль** осуществлялся цифровой ангиографической системой ADVANTX фирмы GE Medical, США, осуществляющий флюороскопический контроль процедур в режиме реального времени, с возможностью серийной съемки, при минимальной лучевой нагрузке. Система синхронизирована с автоматическим инжектором MARK V PROVIS фирмы Medrad, который обеспечивает точность дозировки и скорость введения контрастного вещества.

Эффективность проведенной БД осуществлялась по избранным нами критериям, приведенным в таблице 5.

Таблица 5

Хороший результат	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствие дисфагии в течение 6 месяцев;• Просвет пищевода в зоне сужения ≥ 5 мм;• ИС $\leq 0,2$.
Удовлетворительный результат	<ul style="list-style-type: none">• Возобновление симптомов дисфагии 1-2 степени через 6 месяцев;• Просвет пищевода в зоне сужения ≥ 5 мм;• ИС=0,2-0,5.
Неудовлетворительный результат	<ul style="list-style-type: none">• Возобновление симптомов дисфагии 3-4 степени через 6 месяцев;• Просвет пищевода в зоне сужения ≤ 5 мм;• ИС $\geq 0,5$.

2.3 Дизайн исследования

В настоящее сплошное прямое ретро и проспективное исследование было включено 40 детей, находившихся на лечении в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России с 2016 по 2018 год с буллезным эпидермолизом (БЭ) и диагностированной стриктурой пищевода на фоне дисфагии II-IV степени (рис.7). Руководствуясь правилами и принципами рандомизации в интересах достижения цели и выполнения задач исследования, сформулированных в нашей работе, сформированы две группы пациентов со стриктурой пищевода различной этиологии. В первую группу вошли дети с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, сопровождающегося стриктурой пищевода на фоне симптомов дисфагии. Далее дети с ДБЭ разделялись на 2 подгруппы по 20 детей (IA и IB). Лечение пациентов подгруппы IA проводилось методом баллонной дилатации, а пациентам подгруппы IB – наряду с баллонной дилатацией

проводилось лечение топическим глюкокортикостероидом - будесонидом, в составе специально приготовленной эмульсии с применением загустителя - мальтодекстрина. По итогам сравнения результатов лечения пациентов этих двух подгрупп предполагалось выяснить эффективность и безопасность метода баллонной дилатации, а также эффективность, применяемого будесонида.

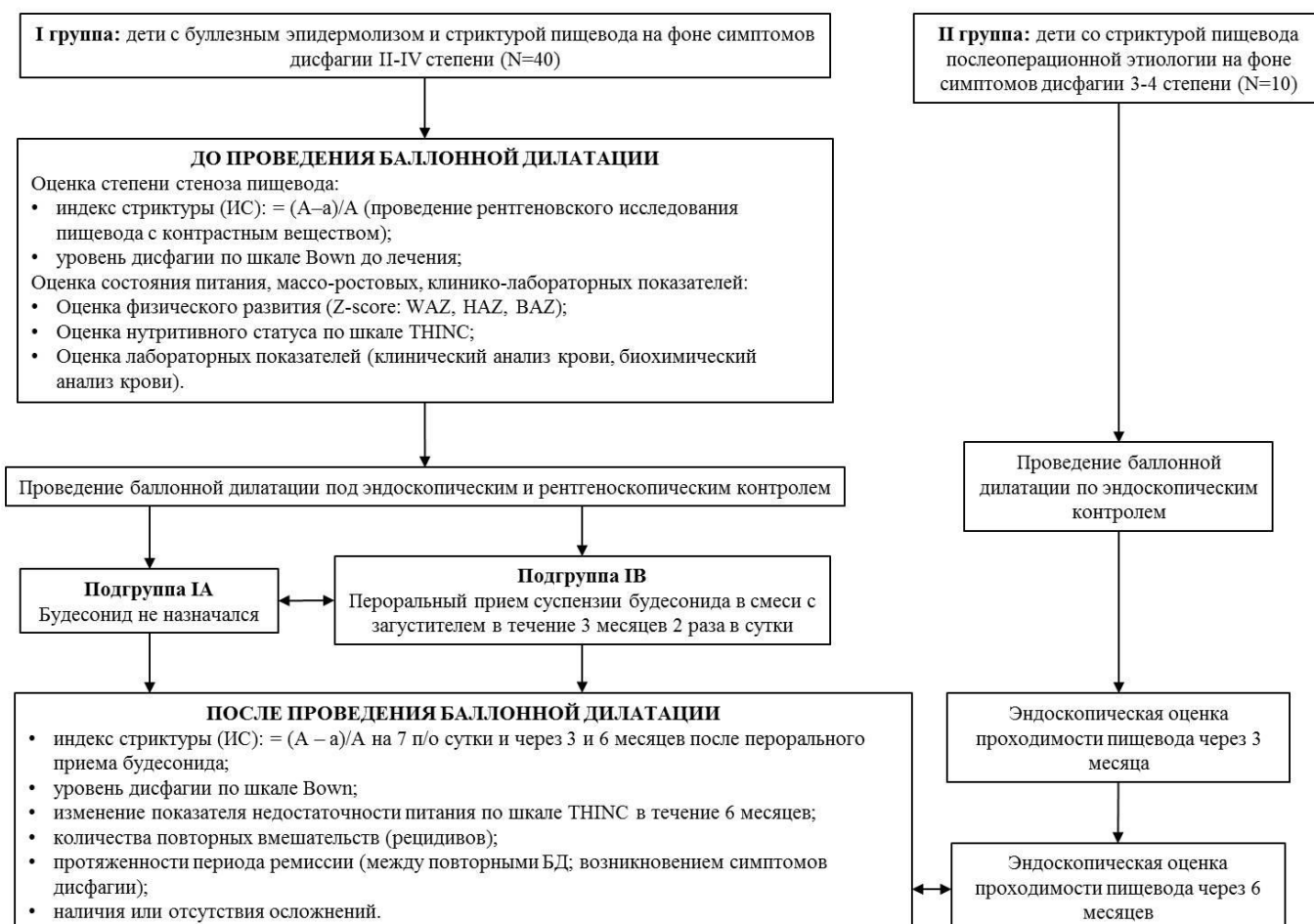
В интересах выяснения роли назначения будесонида пациентам при буллезном эпидермолизе, а также эффективности метода эндоскопической баллонной дилатации у пациентов с сужением пищевода после хирургического вмешательства, сформирована вторая группа пациентов, лечение которых осуществлялось только с помощью баллонной дилатации. В группу включено 10 детей, с симптомами дисфагии II-IV степени и стриктурой пищевода, возникшей после лапароскопической коррекции атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем. Пациенты находились на лечении в хирургическом отделении с неотложной и плановой помощью ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. Эффективность БД стриктур пищевода определялась методом эндоскопической визуализации его просвета каждые 3 и 6 месяцев, количества повторных вмешательств и наличия осложнений.

Общий период наблюдения за всеми пациентами составил от 6 мес. до 4 лет. Интервалы между госпитализациями, включающими проведение БД, зависели от длительности клинической ремиссии и течения заболевания.

Рисунок 7

Всего пациентов, n=50

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



2.4 Статистическая обработка данных

Исходные данные накапливались с использованием ПК и ППП Excel с целью перевода первичных данных в электронно-читаемый формат, обеспечивающий последующую их обработку и анализ. Математико-статистическая обработка и анализ данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм" и пакета прикладных программ по статистической обработке данных Statistica for Windows [10, 12, 14].

Математико-статистический анализ включал [1, 3, 16]:

- расчет числовых характеристик количественных показателей;
- построение таблиц сопряженности;

- расчет частотных и структурных характеристик качественных показателей;
- дисперсионный анализ;
- графическое представление результатов.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах пациентов проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез [88–90]

- параметрический критерий t-Стьюдента;
- непараметрический критерий Вальда-Вольфовица;
- непараметрический критерий Манна-Уитни;
- непараметрический критерий Вилкоксона;
- непараметрический критерий χ^2 Пирсона;
- LSD тест из модуля «Дисперсионный анализ».

Первым этапом статистической обработки и анализа стало определение, соответствует ли распределение количественных показателей нормальному или близкому к нормальному закону распределения. Эта задача решалась с помощью расчета критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса [15]. Оценка значимости различия средних значений показателей, распределение которых соответствовало нормальному закону или близкому к нему осуществлялась с помощью параметрического критерия t-критерия Стьюдента. Оценка значимости различия показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводилась с помощью критериев Вальда-Вольфовица и Манна-Уитни при оценке значимости различия независимых выборок, и критерия Вилкоксона при оценке значимости различия количественного показателя в связанных выборках[7].

Оценка связи качественных характеристик осуществлялась посредством построения таблиц сопряженности и расчета на их основе

непараметрического критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера [16], расчет которого проводили в случае, когда число наблюдений в ячейке оказывалось меньше 5.

При определении значимости различия количественного показателя в трех группах использовали возможности дисперсионного анализа [17]. Дисперсионный анализ позволил рассчитать числовые характеристики (среднее арифметическое значение, среднеквадратическое (стандартное) отклонение количественного показателя, среднеквадратическую (стандартную) ошибку среднего значения) количественного показателя на каждом уровне не зависимых переменных, а также их возможных сочетаний, представить эти характеристики в табличном и графическом виде, а также оценить статистическую значимость их различий с помощью LSD теста [8].

Статистическое описание количественных показателей приведено в формате: среднее арифметическое значение \pm среднеарифметическая ошибка среднего арифметического значения ($M \pm m$).

Исходя из сказанного следует, что, все положения, выносимые на защиту, и выводы, сделанные по результатам нашего исследования, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ МЕДИКО - СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ДО ЛЕЧЕНИЯ

С целью обеспечения доказательности выводов по результатам исследования проведен анализ однородности групп пациентов, получающих различные методы и объемы лечебных пособий.

Важным фактором, который, по нашему мнению, может существенно повлиять на окончательный результат лечения является возраст пациентов, который непосредственно связан с этиологией стриктуры пищевода. Из данных, представленных на рис. 8, следует, что возрастные различия двух подгрупп детей с буллезным эпидермолизом оказались статистически не значимыми, однородными ($p > 0,05$). Возраст детей IA подгруппы (проводилась только баллонная дилатация) составил $6,8 \pm 0,7$ лет, IB подгруппы (после проведения баллонной дилатации назначался пероральный прием Будесонида с загустителем) – $7,7 \pm 0,8$ лет. В связи с увеличивающейся социальной активностью ребенка в этот возрастной период, увеличивается риск потребления грубой пищи, что провоцируют возникновение рубцовой стриктуры. Возраст детей с послеоперационным сужением пищевода был достоверно ($p < 0,001$) ниже – $0,9 \pm 0,3$ года. Это объясняется тем, что оперативное лечение такого порока развития как атрезия пищевода проводится в период новорожденности. Одним из ранних послеоперационных осложнений, после проведения хирургического лечения является формирование рубцовой стриктуры пищевода невоспалительного генеза, с вовлечением в процесс рубцевания не только слизистой оболочки пищевода, но и более глуболежащих слоев. Это может быть связано с техническими особенностями оперативного вмешательства, а также с натяжением орального и дистального концов пищевода, при создании анастомоза конец-в-конец.

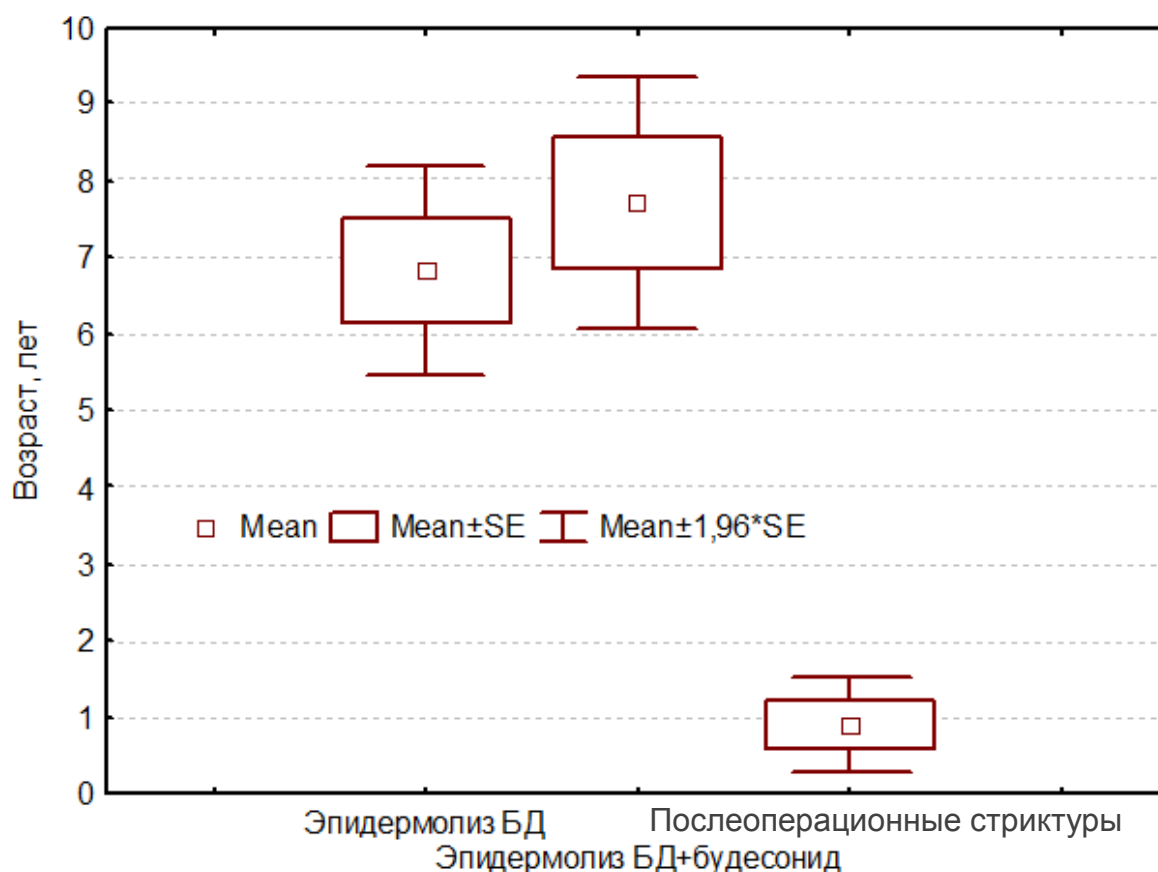


Рис. 8. Возрастная характеристика пациентов обследованных групп.

Распределение пациентов в обследованных группах в зависимости от локализации стриктуры (рис. 9) оказалось крайне неоднородным ($\chi^2=15,1$, $p=0,004$). Наибольшую долю (55,0%) в подгруппе пациентов с буллезным эпидермолизом, пролеченных только с помощью баллонной дилатации, составили пациенты с локализацией стриктуры в средней трети пищевода. У 35,0% пациентов этой подгруппы стриктура располагалась в верхней трети пищевода и у 10,0% – в нижней. У пациентов с буллезным эпидермолизом, которые наряду с баллонной дилатацией принимали и будесонид, преобладающей локализацией (в 80,0%) явилась верхняя треть пищевода, и только у 20,0% средняя треть. Преобладание локализации стриктур в верхней и средней трети пищевода обусловлено наличием анатомических и физиологических сужений (фарингеальное сужение, место прилегания к стенке пищевода бифуркации трахеи, левого главного бронха и нисходящей части дуги аорты) в этих областях, где в момент

прохождения пищи происходит наибольшее воздействие на слизистую оболочку и, как следствие, ее травматизация. У 80,0% пациентов с послеоперационным сужением пищевода, стриктура локализовалась в средней трети пищевода, а у 20,0% – в нижней. Такая локализация вероятно объясняется тем, что при атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем, наиболее часто проксимальный или дистальный свищ, открывается на уровне бифуркации трахеи, что соответствует уровню средней трети пищевода.

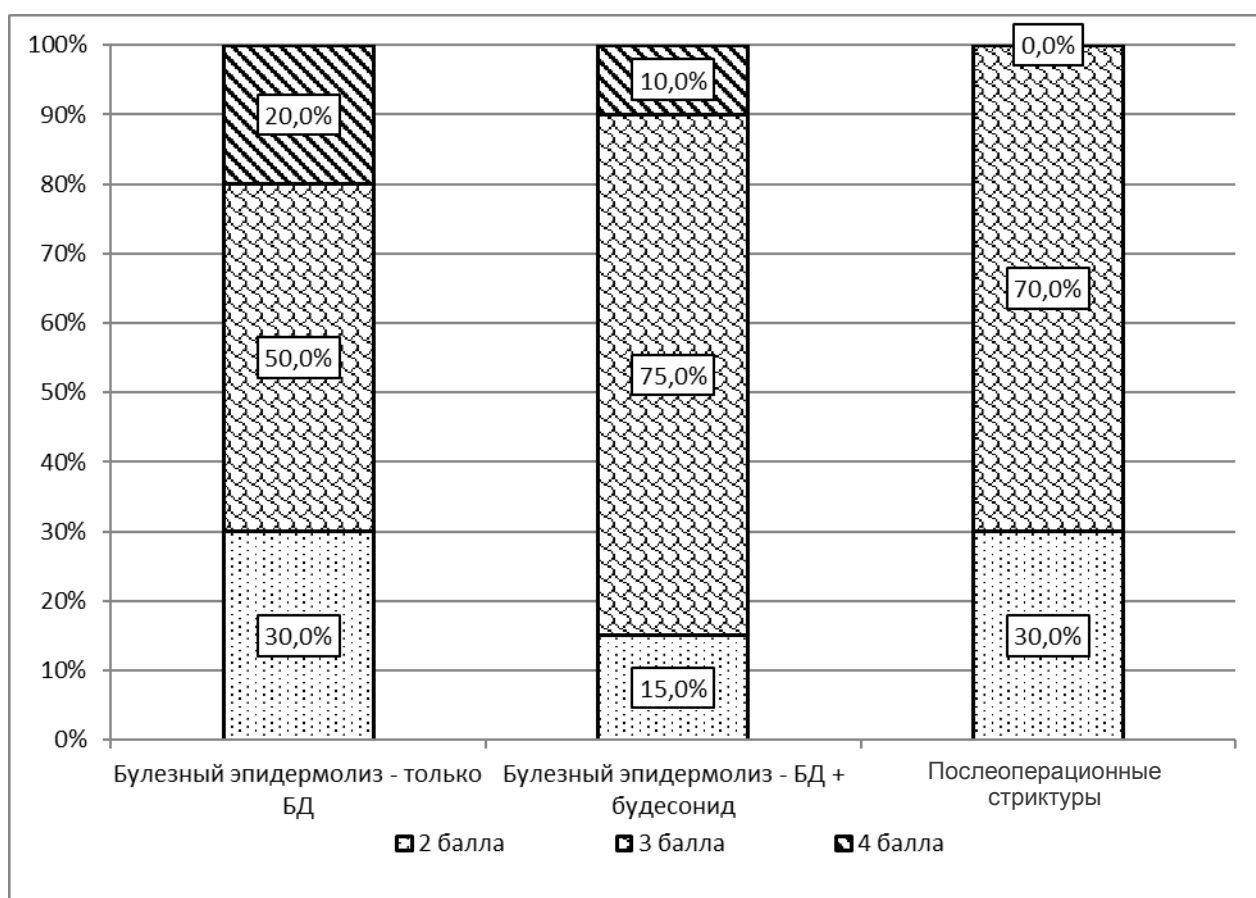


Рис. 9. Распределение пациентов в обследованных группах в зависимости от локализации стриктуры ($\chi^2=15,1$, $p=0,004$).

Пациенты с буллезным эпидермолизом по показателю протяженности стриктуры статистически значимых различий не демонстрируют ($p=0,05$). В то же время средние значения этого показателя в дерматологических группах, по сравнению с группой с

послеоперационной стриктурой, достоверно ($p < 0,001$) выше (рис.10, таблица 6).

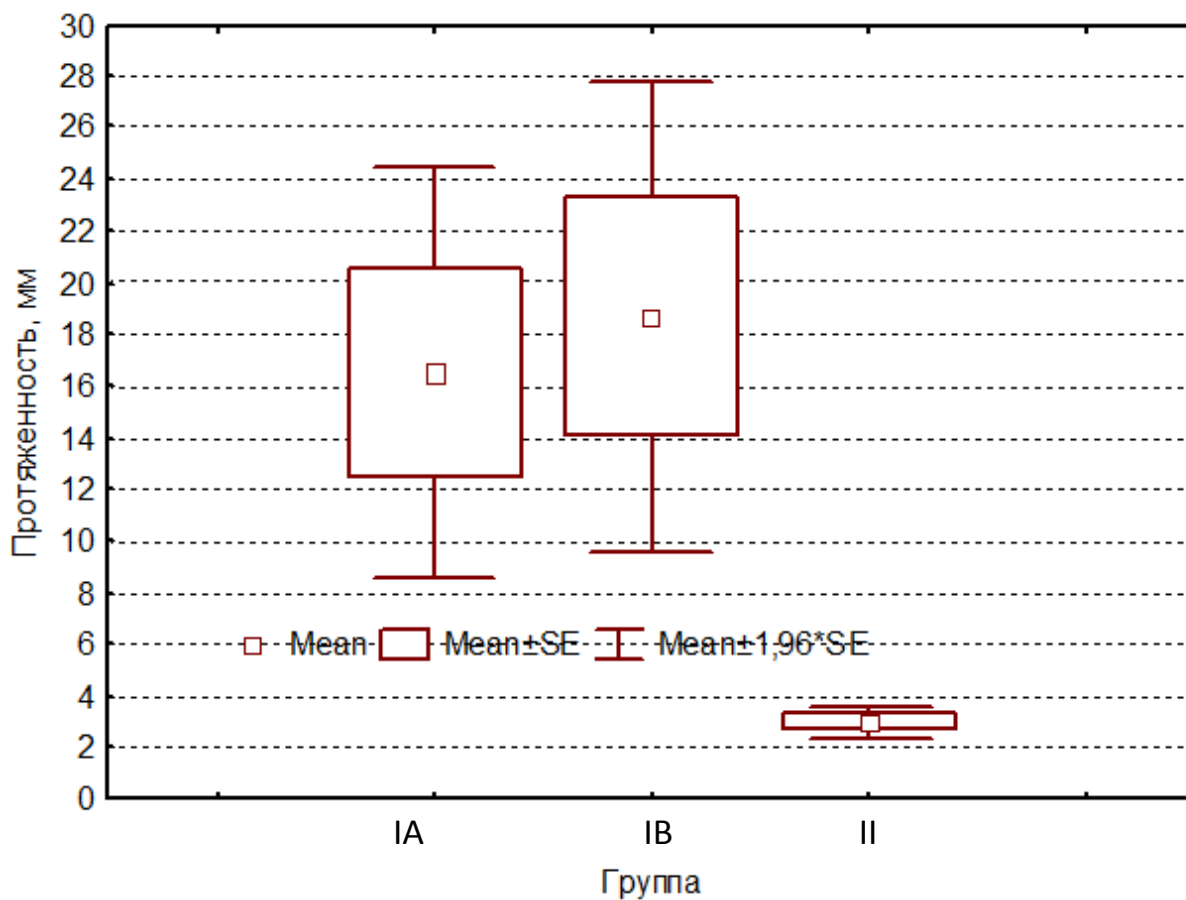


Рис.10. Протяженность стриктур

Таблица 6

Группы	Ср. знач.	Число набл.	Ст. откл.	Ст. ошибка	Мин. знач.	Макс. знач.
1 (IA)	16,5	20	18,1	4,04	1	60
1 (IB)	18,7	24	22,7	4,63	1	70
2	3,0	10	1,1	0,33	2	5
Все группы	15,0	54	19,3	2,63	1	70

Важное значение в определении тяжести заболевания и выборе метода лечения принадлежит выявлению степени выраженности нарушения функции глотания, для оценки которой использован субъективный показатель бальной оценки (шкала Bown). Распределение пациентов по степени выраженности дисфагии, оценка которой проведена с помощью бальной оценки, приведено на рис. 11 и показывает близкую его однородность ($\chi^2=4,5$, $p=0,34$). У 30,0% пациентов с буллезным эпидермолизом подгруппы IA выявлена дисфагия с оценкой в 2 балла, у половины (50,0%) – 3 балла и пятой части (20,0%) – 4 балла. 15,0% пациентов подгруппы IB оказались с оценкой равной 2 баллам, 75,0% – 3 баллам и 10,0% – 4 баллам. В подгруппе IA у детей первые симптомы дисфагии были отмечены возрасте $3,49\pm 1,85$ лет. В подгруппе IB детей первые симптомы дисфагии были отмечены возрасте $4,26\pm 2,14$ лет.

Близкие по значению цифры распределения оказались и у пациентов с послеоперационной стриктурой, из числа которых дисфагию в 2 балла определили 30,0% пациентов, в 3 балла – 70,0%, 4 бальной оценки не получено ни у одного пациента. Тем не менее, такие различия не оказались статистически значимыми ($p>0,05$). В связи с тем, что стриктуры послеоперационной этиологии возникают у детей в период новорожденности, грудного возраста и преддошкольный период, где основной рацион составляет жидкая и полужидкая пища, преобладает дисфагия в 3 балла.

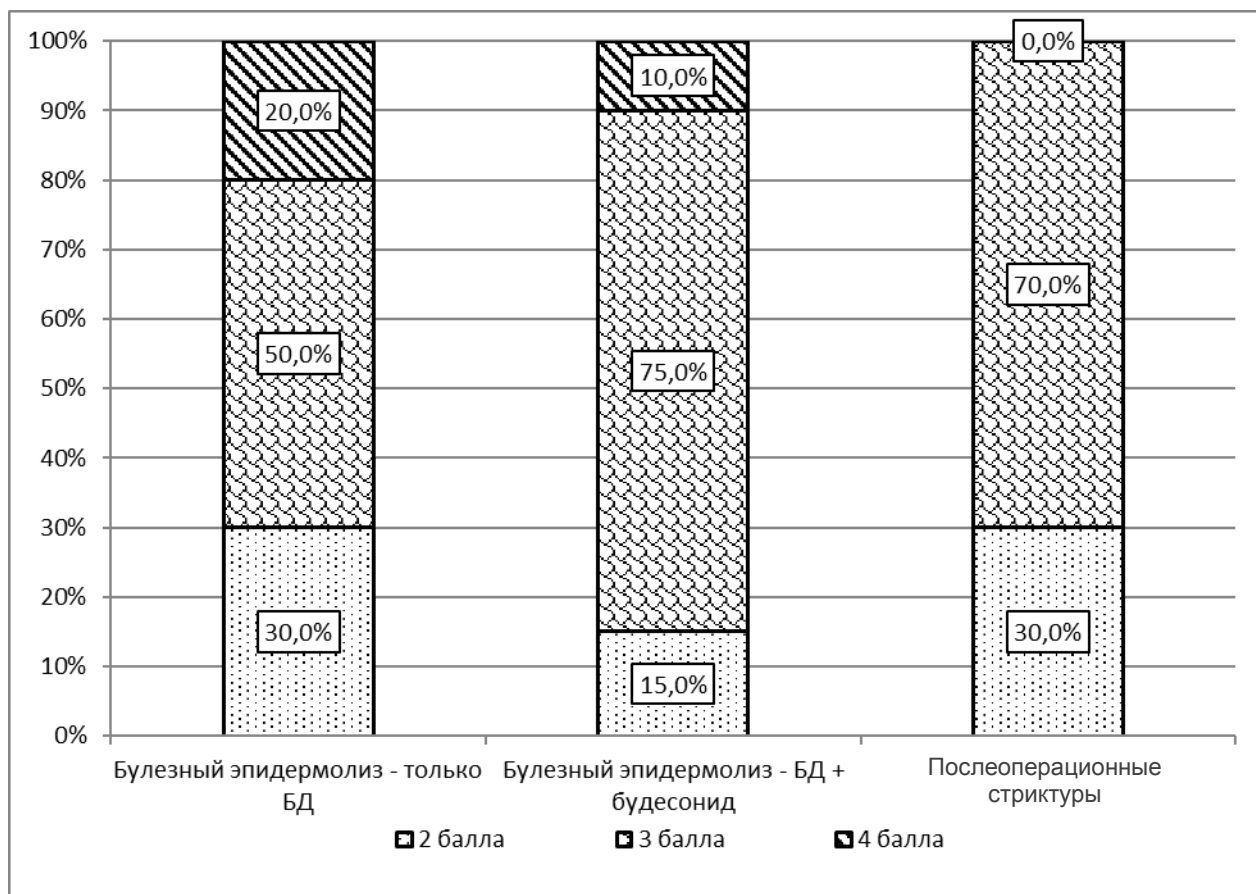


Рис. 11. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах до лечения ($\chi^2=4,5$, $p=0,34$).

Однородность других показателей определялась только для двух подгрупп пациентов с буллезным эпидермолизом.

С помощью рентгенографии кистей осуществлена оценка костного возраста у детей с буллезным эпидермолизом (рис. 12), которая не выявила достоверных различий ($p>0,05$) этого показателя, среднее арифметическое значение в подгруппе IA составило $5,3\pm 0,6$ лет, а во второй – $6,8\pm 0,8$ лет. Однородным оказалось и отставание в костном возрасте (рис. 13). В подгруппе IA оно составило $1,9\pm 0,4$ года, а во второй – $1,0\pm 0,2$ года. Отставание в костном возрасте обусловлено тяжестью основного заболевания, недостаточным поступлением в организм ребенка питательных веществ, макро- и микроэлементов, нарушением нутритивного статуса.

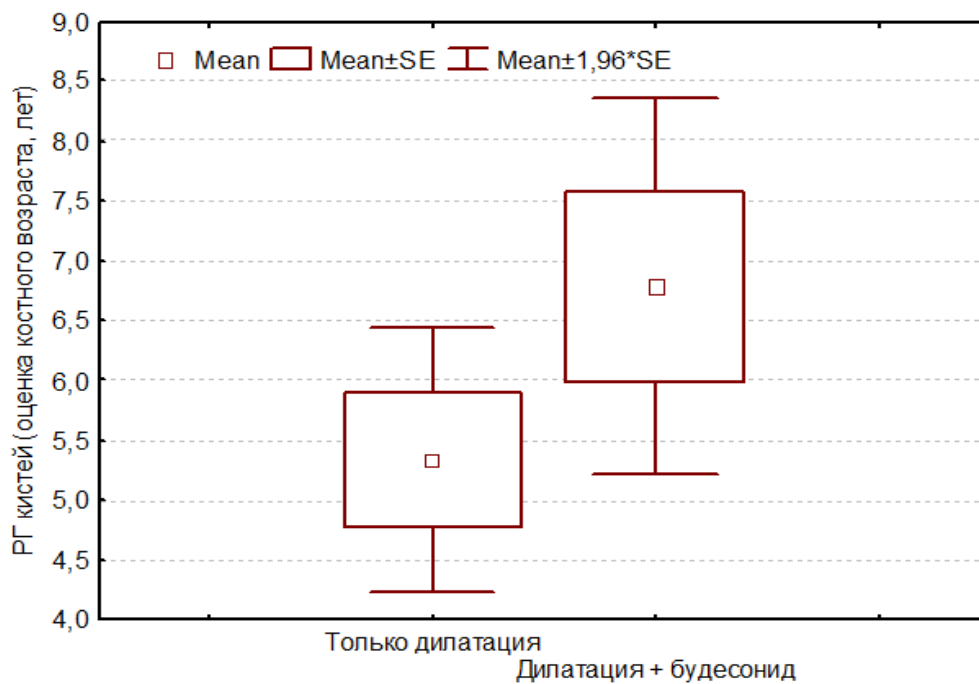


Рис. 12. Средние значения оценок костного возраста по результатам рентгенографии.

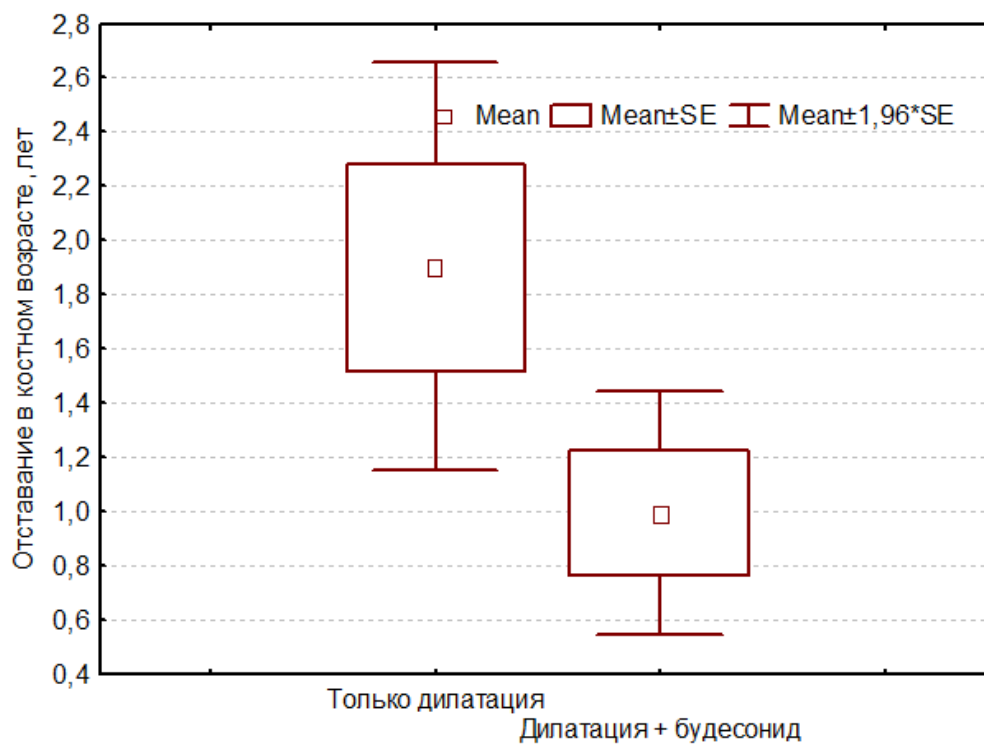


Рис. 13. Средние значения показателя отставания в костном возрасте.

Оценка антропометрических показателей (табл.7) продемонстрировала не существенное ($p>0,05$) преобладание пациентов подгруппы IV по таким показателям как вес и рост.

Таблица 7.

Сравнительная характеристика основных антропометрических показателей двух подгрупп пациентов с буллезным эпидермолизом

Наименование показателей	Исследовательские группы		Уровень значимости, $p =$
	баллонная дилатация	баллонная дилатация + Будесонид	
Вес, кг.	16,5±1,3	21,3±2,5	0,092
Рост, см.	110,8±4,2	119,3±4,9	0,186

При оценке физического развития по модели Z-Score выявлена задержка физического развития по всем показателям. Оценка показателей WAZ, HAZ и BAZ (табл. 8), не смотря на незначительные преобладания их значений у пациентов подгруппы IV, позволяет нам сделать заключение об однородности двух обследованных групп по этим показателям ($p>0,05$).

Задержка физического развития имеет мультифакторный генез, который обусловлен хронической белково-энергетической недостаточностью, возникающей в результате течения основного заболевания - хронического воспалительного процесса на коже и слизистой оболочке [11].

Таблица 8.

Сравнительная характеристика производных показателей, характеризующих физическое развитие, двух подгрупп пациентов с буллезным эпидермолизом

Наименование показателей	Исследовательские группы		Уровень значимости, $p =$
	баллонная дилатация	баллонная дилатация + будесонид	
WAZ	-2,1±0,4	-1,2±0,3	0,067
HAZ	-1,7±0,5	-1,0±0,3	0,181
BAZ	-2,1±0,4	-1,6±0,3	0,337

Проведена оценка однородности обследованных подгрупп по данным клинических и биохимических показателей крови (табл. 9). Различия уровня таких показателей как эритроциты, гемоглобин, гематокрит, общий белок, альбумин, сывороточное железо, трансферрин оказались статистически не значимыми ($p>0,05$). В подгруппе IA у 14 (70%) детей до БД была выявлена анемия от 1 до 3 степени тяжести, а также недостаточное содержание сывороточного железа у 16 детей (80%), гипоальбуминемия у 13 детей (65%). В подгруппе IB у 9 (45%) детей до БД была выявлена анемия от 1 до 3 степени тяжести, а также недостаточное содержание сывороточного железа у 15 детей (75%), гипоальбуминемия у 8 детей (40%). Снижение биохимических показателей также обусловлено хронической белково-энергетической недостаточностью, причиной которой является хронический воспалительный процесс на коже и слизистой оболочке.

Таблица 9.

Сравнительная характеристика основных клинических и биохимических показателей крови у двух подгрупп пациентов с буллезным эпидермолизом

Наименование показателей	Исследовательские группы		Уровень значимости, $p =$
	баллонная дилатация	баллонная дилатация + будесонид	
Общий белок, г/л	74,3±1,7	76,7±2,3	0,389
Альбумин, г/л	30,5±1,5	32,2±1,3	0,383
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,4±0,2	4,6±0,1	0,333
Ht, %	32,1±1,3	34,4±1,0	0,166
Сыв. Fe, мк/л	5,0±1,1	7,0±1,1	0,166

Содержание трансферрина (рис. 14) у пациентов подгруппы IA статистически достоверно ($p<0,01$) превышало его уровень у пациентов подгруппы IB и составило $320,3\pm 17,8$ мг/дл. и $257,0\pm 13,5$ мг/дл. В

подгруппе IA выявлено недостаточное содержание сывороточного железа у 16 детей (80%), гипоальбуминемия у 13 детей (65%). В подгруппе IB выявлено недостаточное содержание сывороточного железа у 15 детей (75%), гипоальбуминемия у 8 детей (40%).

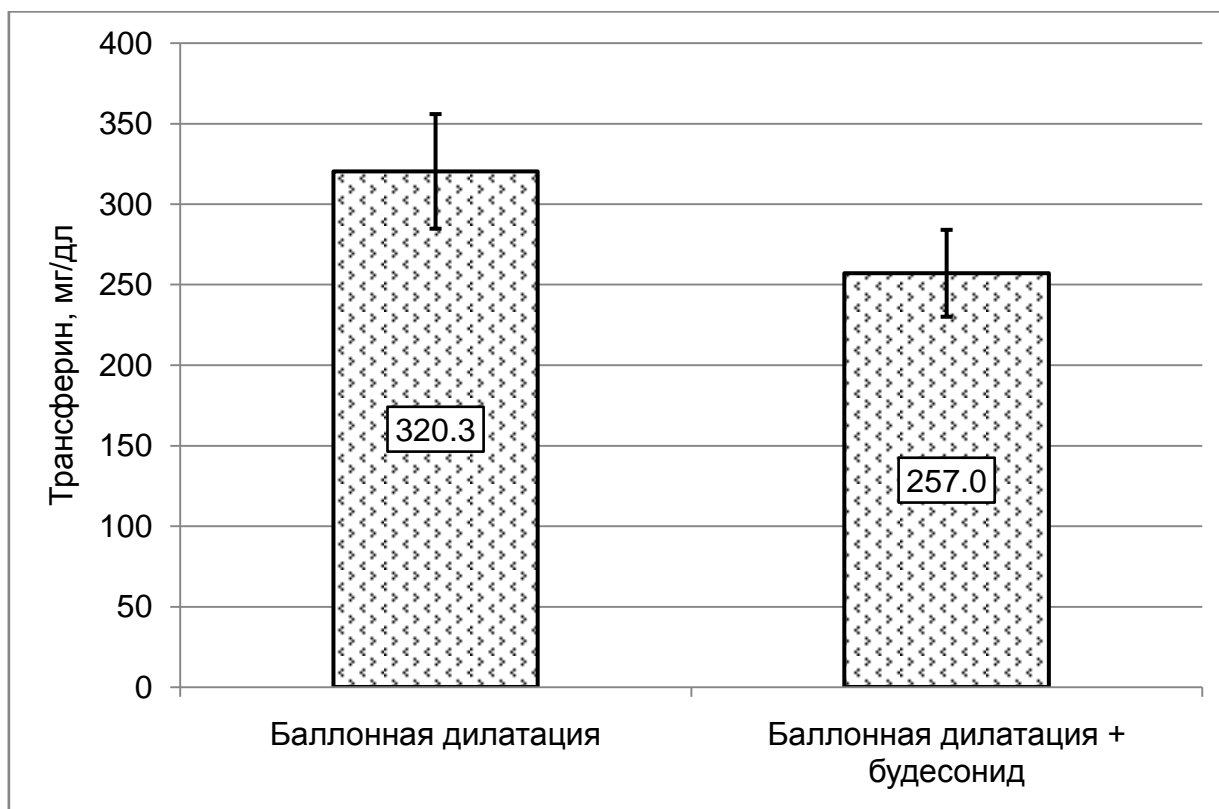


Рис. 14. Сравнительная оценка содержания трансферрина в IA и IB обследованных подгруппах ($p=0,006$).

Обнаружились статистически значимые ($p<0,05$) различия в содержании такого показателя, как гемоглобин (рис. 15), уровень которого составил $94,5\pm 5,0$ г/л и $108,2\pm 4,7$ г/л соответственно в подгруппах IA и IB.

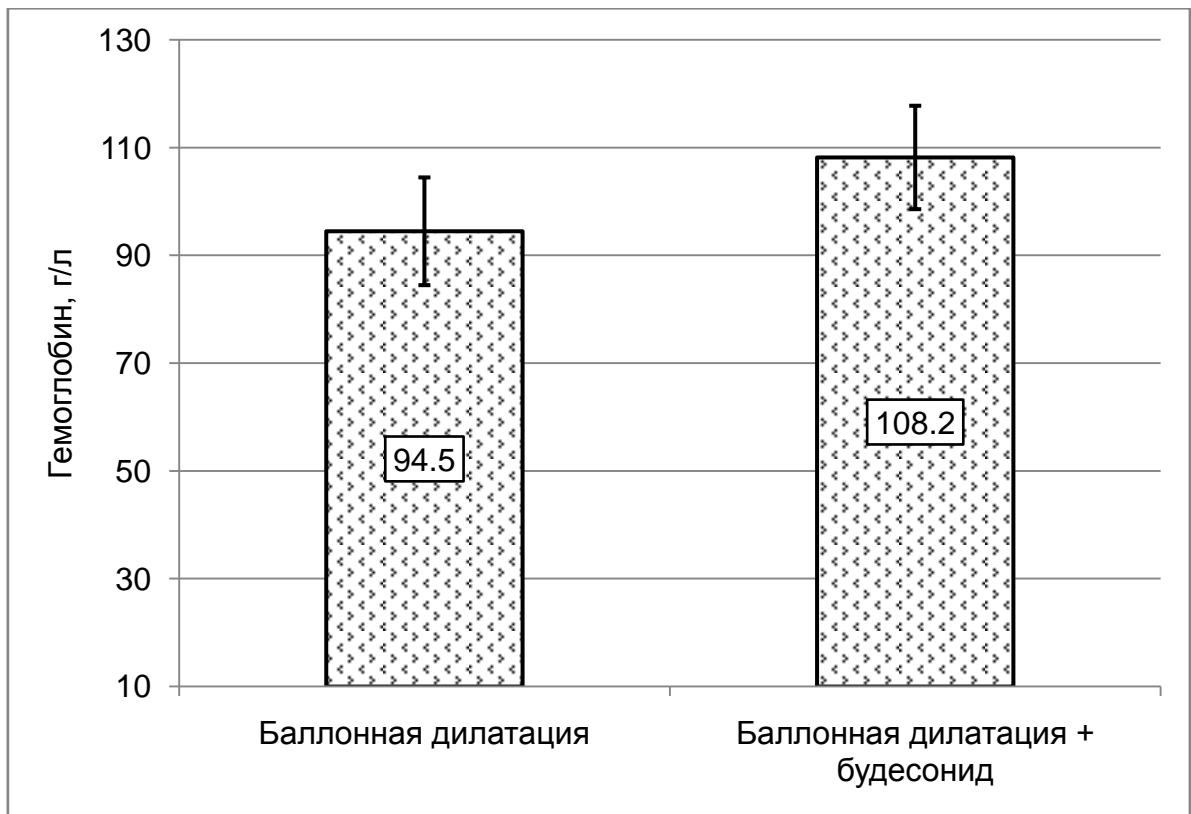


Рис. 15. Сравнительная оценка содержания гемоглобина в IA и IB обследованных подгруппах (p=0,048).

Распределение детей в подгруппах по степени выраженности анемии (рис. 16) продемонстрировало статистическую однородность ($\chi^2=4,8$, $p=0,18$). Хотя следует отметить некоторое преобладание в подгруппе IB детей с отсутствием анемии (55,0%) по сравнению с такими детьми в первой группе (25,0%). А в подгруппе IA несколько преобладали дети со второй степенью выраженности анемии (40,0 и 15,0% соответственно).

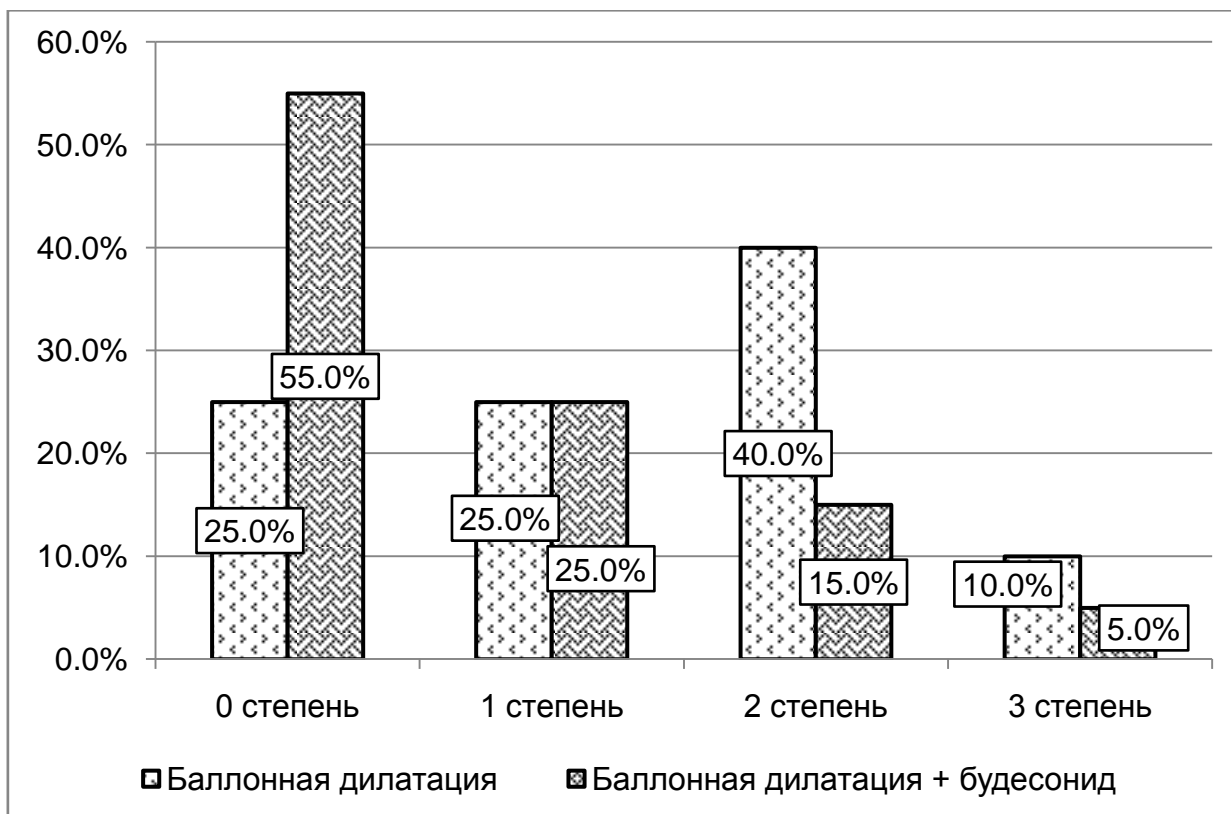


Рис. 16. Сравнительная оценка степени выраженности анемии в IA и IB обследованных подгруппах ($\chi^2=4,8$, $p=0,18$).

По площади пораженной кожи (рис. 17) обе группы детей статистически значимых различий не имели ($p>0,05$).

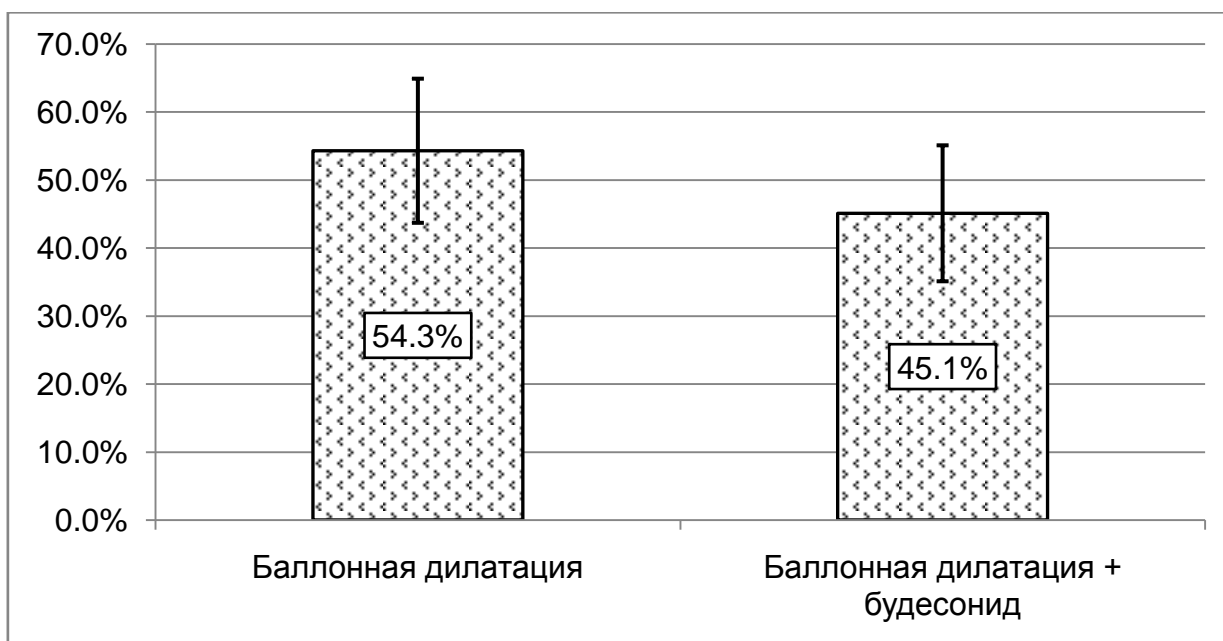


Рис. 17. Сравнительная оценка тяжести заболевания по объему пораженной кожи ($p=0,2$).

Таким образом, по большинству антропометрических, клинических и лабораторных показателей группы пациентов с буллезным эпидермолизом, получивших пособие в форме баллонной дилатации, и детей, пролеченных наряду с дилатацией, будесонидом, оказались однородным. Это позволяет нам предполагать, что полученные различия между исследуемыми группами сразу после проведенных курсов лечения и в отдаленном периоде вызвано именно различиями в методах лечения.

ГЛАВА 4. БАЛЛОННАЯ ДИЛАТАЦИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА У ДЕТЕЙ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ И СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ

4.1 Диагностика стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе и стриктур пищевода после оперативного лечения атрезии пищевода

Диагностика стриктур пищевода у пациентов с буллезным эпидермолизом основывалась на клинической картине, которая проявлялась в виде симптомов дисфагии (поперхивание, затруднение глотания, гиперсаливация); рентгеновском исследовании пищевода с водорастворимым контрастным веществом для определения наличия сужения и измерения степени выраженности стеноза по расчету ИС (рис.18).

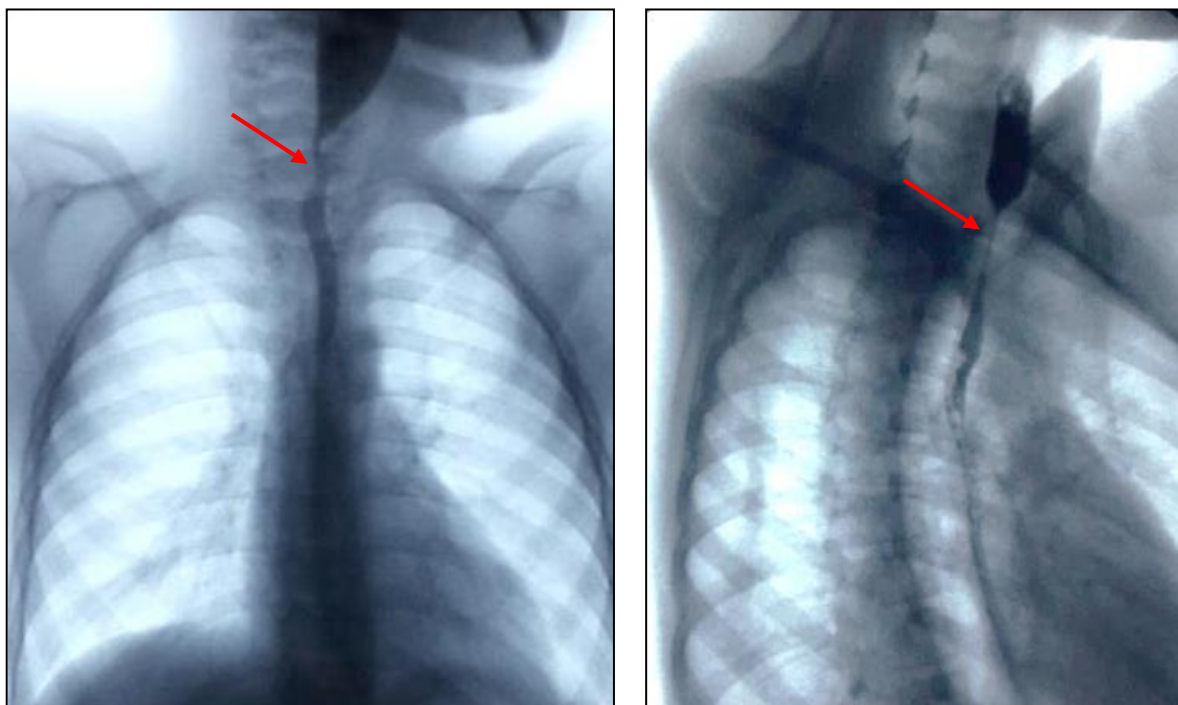


Рис.18. Стриктуры пищевода в верхней и средней трети диаметром 2-3 мм, протяженностью 5-8 мм

Эндоскопическое исследование в диагностике стриктур пищевода у пациентов с буллезным эпидермолизом не проводилось, в связи с высоким

риском возникновения осложнений в виде ятрогенного повреждения слизистой оболочки пищевода.

Диагностика стриктур послеоперационной этиологии основывалась на клинической картине – симптомов дисфагии, срыгивании, отсутствии должествующей прибавки в массе тела. Инструментальная диагностика включала в себя эндоскопическое исследование, что позволило оценить диаметр супрастенотического отдела, определить локализацию, степень и протяженность сужения пищевода, а также визуально оценить состояние слизистой оболочки в зоне сужения (рис. 19).



Рис. 19. Постанастомотические стриктуры пищевода III-IV степени

4.2 Алгоритм выполнения баллонной дилатации стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей

У пациентов с буллезным эпидермолизом баллонная дилатация выполнялась в условиях операционной, оборудованной рентгеноскопической аппаратурой, под ингаляционным масочным наркозом на самостоятельном дыхании. В связи со спецификой основного заболевания для исключения возникновения пузырей и эрозий на слизистой оболочке ротовой полости и глотки интубация не проводилась.

В связи с тем, что БД просвета пищевода проводится под рентгеноскопическим контролем обязательным условием для ее проведения было обеспечение защиты от ионизирующего излучения как больного, так

и медицинского персонала. Для этого использовались индивидуальные средства защиты:

- рентгенозащитные фартуки, передники, воротники, очки, шапочки
- рентгенозащитные ширмы

Во время проведения рентгеноскопии, медицинский персонал, не участвующий в проведении баллонной дилатации и обеспечении анестезиологического пособия, удалялся из операционного кабинета за защитное стекло в манипуляционный кабинет. Общая длительность рентгеноскопического контроля, во время проведения БД составляла от 30 секунд до 1 минуты 30 секунд. Непосредственно рентгеноскопия использовалась на этапах проведения струны-проводника, позиционирования баллона в зону сужения и в момент его инсуффляция. Рентгенография использовалась для выполнения обзорных и контрольных рентгенограмм до и после проведения баллонной дилатации, для исключения наличия послеоперационных осложнений. Доза полученного ионизирующего излучения пациентом не превышала допустимый уровень, и в среднем за 1 процедуру составила 0,5 мЗв.

Для минимизации травмирующего воздействия при осуществлении анестезиологического пособия и эндоскопических манипуляций использовалась неадгезивная губчатая повязка (Meriplex, Meripitel), с помощью которой укрывался кожный покров лицевой области в месте прилегания анестезиологической маски и обклеивался загубник для исключения травматизации десен. Кроме того, губчатая повязка использовалась в качестве фиксирующего материала при постановке периферического венозного доступа, для фиксации пульсоксиметра и электродов электрокардиографа (рис.20).

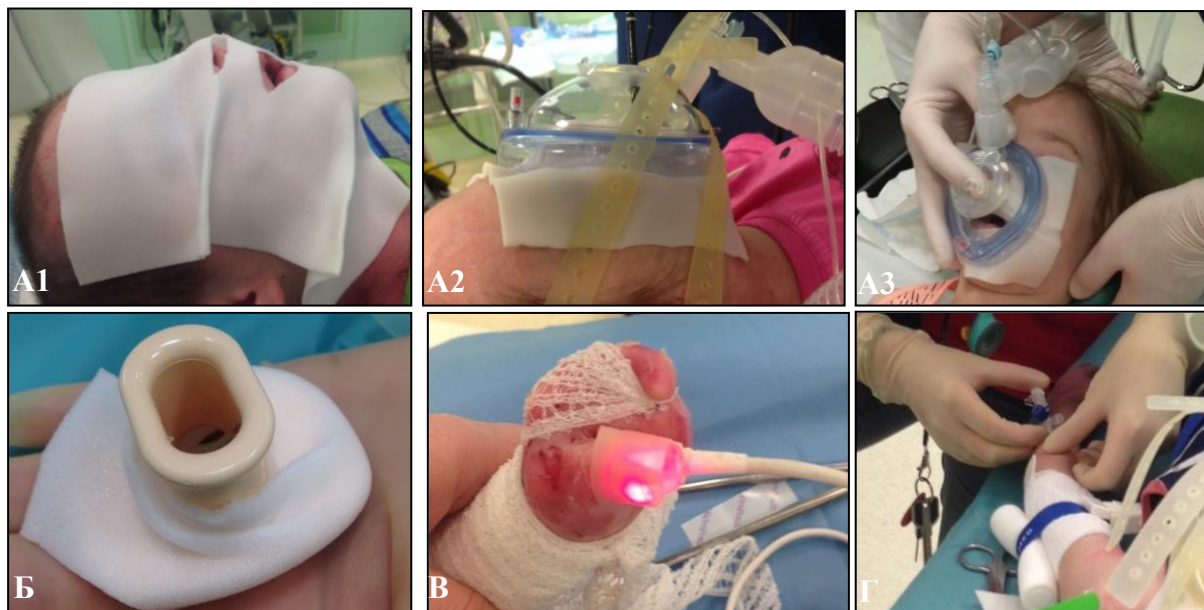


Рис. 20. Меры по защите кожи и слизистой оболочки от механического воздействия при анестезиологическом обеспечении (А1–3 — защита кожи лицевой области неадгезивной губчатой повязкой; Б — загубник обернут неадгезивной губчатой повязкой; В — фиксация пульсоксиметра; Г — постановка периферического венозного доступа).

В связи с характерными для дистрофического БЭ осложнениями — микростомией и анкилоглоссией — размер загубника определялся с учетом степени выраженности микростомии, возраста и физического развития ребенка. В случае, если самый маленький размер загубника не подходил для введения его в ротовую полость, в связи с выраженной микростомией, использовался шприц на 10 или 20 мл, который обрезался на 2/3 длины от концевой части, и также оборачивался атравматичной губчатой повязкой (рис.21).

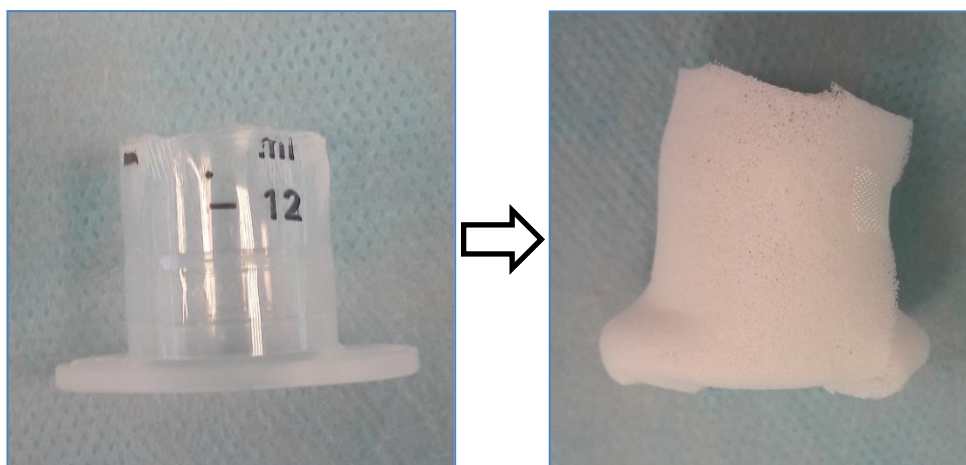


Рис. 21. Обрезанный шприц (10 мл), обернутый губчатой повязкой.

Укладка пациента: положение ребенка на спине с ротированным головным концом в сторону оператора (приблизительно на 30-40 градусов) (рис.22).



Рис.22. Положение пациента на операционном столе.

Далее манипуляция проводилась поэтапно путем выполнения следующих действий:

Этап №1: через эндоскопическую маску «VBM Medical» (рис. 23) или специальный гибкий Г-образный переходник «Superset» (рис. 20) вводился смазанный электродным гелем «Aquasonic 100» (для уменьшения контакта со слизистой оболочкой) эндоскоп наименьшего диаметра (Olympus GIF-XP 150N; видеосистема – Olympus Evis Exera II CV-180) с целью визуализации верхнего пищеводного сфинктера (рис.22) или зоны сужения (если удавалось без усилия преодолеть эндоскопом верхний пищеводный сфинктер).

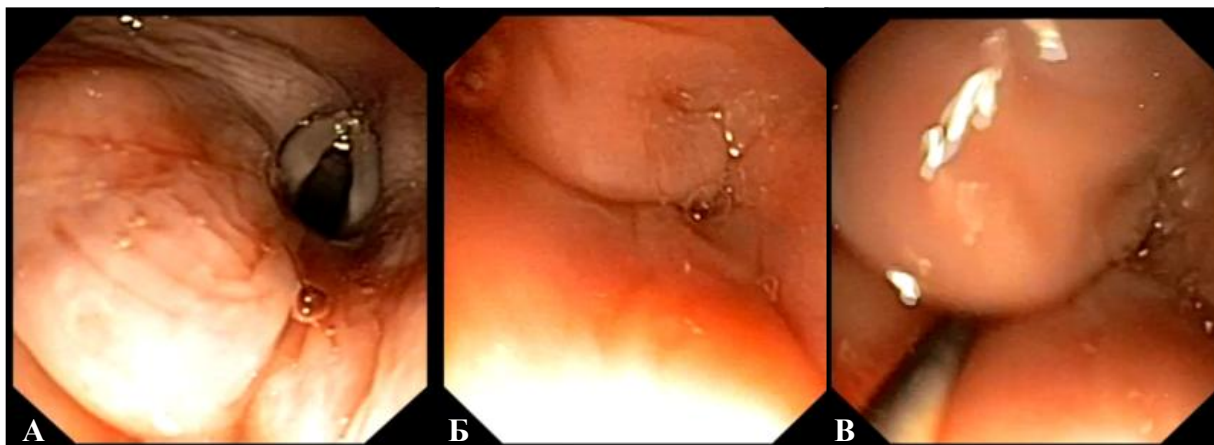


Рис.23. Визуализация пищеводно-глоточного соединения и проведение атравматичной струны-проводника (А - эндоскопическая визуализация гортани, Б - грушевидных синусов и верхнего пищеводного сфинктера, В - проведение струны-проводника через верхний пищеводный сфинктер за зону сужения в желудок).

Этап №2: через рабочий канал эндоскопа проводилась рентген-позитивная струна-проводник (COOK Medical) с мягким атравматичным кончиком (рис.24А, 24Б).



Рис.24 Визуализация зоны стеноза и проведение атравматичной струны-проводника (А - эндоскопическая визуализация стеноза, Б - проведение струны-проводника за зону сужения в желудок, В - рентгеноскопический контроль).

Под рентгеноскопическим контролем (рис.24В) струна-проводник проводилась за дистальный край стриктуры пищевода и далее располагалась по большой кривизне желудка.

Этап №3: эндоскоп постепенно извлекался с аккуратным продвижением проводника по рабочему каналу на расстояние извлекаемого эндоскопа.

Этап №4: по струне-проводнику в зону интереса заводился баллонный катетер (Endo-Flex-Germany, трех-шаговый, диаметр 7 Fr, диаметр надутого баллона варьировал от 6 до 12 мм, длина баллона 55 мм, для проводника 0.035, длина 2300 мм). Подбор баллонного катетера нужного диаметра осуществлялся с учетом возрастных особенностей диаметра пищевода ребенка, размера неизмененного участка пищевода и выраженности стенозированного определяемого на эзофагограмме. Обязательным условием явилось наличие рентгеноконтрастных меток на баллоне, что позволяло расположить его в зоне интереса (строго посередине предполагаемого сужения) (рис.25).

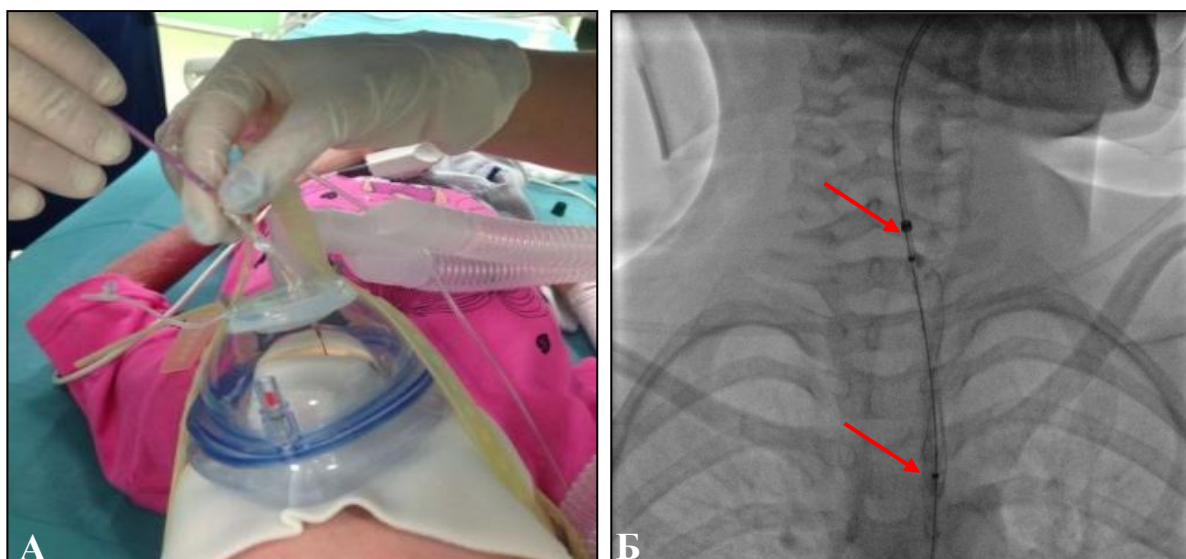


Рис. 25. Проведение баллона в зону стриктуры по струне-проводнику под рентгеновским контролем (А – введение баллонного катетера в ротовую полость; Б – позиционирование баллонного катетера в зоне сужения под рентгеноскопией; стрелками отмечены рентгенконтрастные метки).

Перед использованием баллонного дилататора производилось смазывание баллона преднизолоновой мазью с целью уменьшения механического воздействия на слизистую оболочку пищевода во время проведения баллона в зону стеноза, а также для уменьшения воспалительных изменений на слизистой оболочке пищевода после выполнения процедуры. По направляющей струне баллон проводился к зоне стеноза и располагался таким образом, чтобы «талиа» стриктуры находилась посередине его длины.

Этап №5: под рентгеноскопическим контролем производилось раздувание баллона путем нагнетания в него дистиллированной воды с водорастворимым контрастным веществом Omnipaque 350 mg/ml или Optiray 300 mg/ml (в пропорции 1:1) при помощи нагнетающего устройства (Endo-Flex), позволяющего контролировать и дозированно увеличивать давление в баллоне (рис. 26, А). С началом расправления «талиа» стриктуры увеличение давления в баллоне прекращалось: обычно давления

в 1–4 атмосферы было достаточно для полного расправления «талии» стриктуры (рис. 26, Б).

Этап №6: в указанном состоянии выдерживалась экспозиция 120 с, баллон сдувался и максимально осторожно извлекался из просвета пищевода.

Далее выполнялась контрольная рентгенография органов грудной полости для исключения наличия осложнений. С целью уменьшения травматического воздействия на слизистые оболочки полости рта и пищевода контрольного эндоскопического осмотра не проводилось.

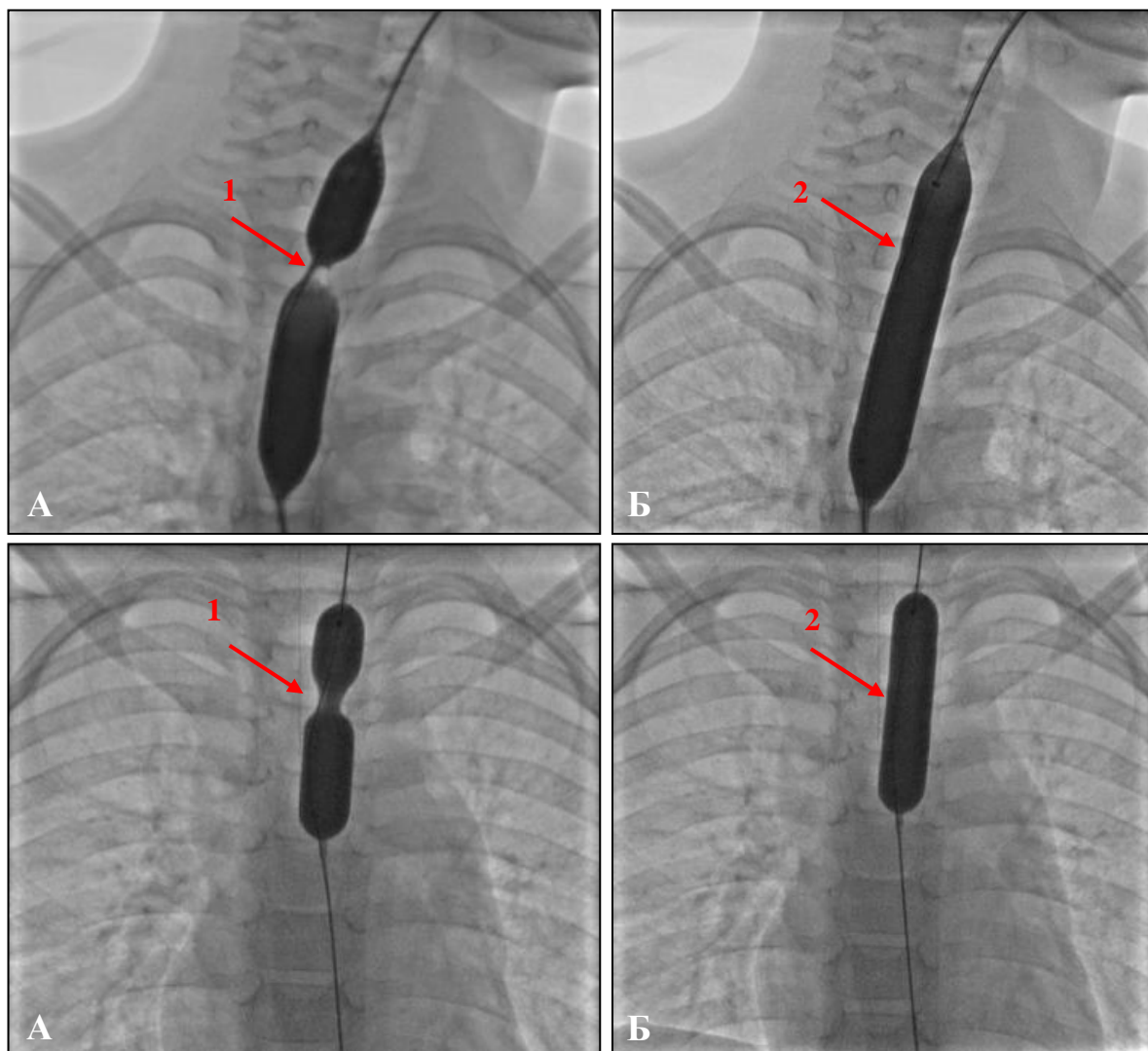


Рис.26. Рентгеноскопические снимки пациента С., 8 лет и пациента Н., 7 лет: наполнение баллона (А) и расправление «талии» стриктуры (Б) (1 - «талиия» стриктуры; 2 - полное расправление «талии» стриктуры).

По окончании процедуры под контролем анестезиолога пациент просыпался на операционном столе и доставлялся в палату профильного отделения под наблюдение дежурного хирурга.

4.3 Послеоперационный период

В послеоперационном периоде основной акцент ставился на постепенное увеличение энтеральной нагрузки с расширением рациона питания:

- В первые сутки после вмешательства разрешается свободный питьевой режим и введение в рацион жидкой холодной пищи (йогурты, жидкая молочная смесь).
- На вторые сутки после проведения процедуры энтеральная нагрузка увеличивается, рацион расширяется до полужидкой пищи;
- Через 7 дней после вмешательства разрешается введение в рацион твердой пищи.

Для улучшения процесса регенерации и эпителизации слизистой оболочки пищевода:

- После проведения баллонной дилатации назначался прием антацидных препаратов на основе гидроксида магния (Маалокс) перед основным приемом пищи 3 раза в сутки в течение 7 дней; после каждого приема пищи назначались антисептические и обволакивающие препараты на основе поливинилокса (Винилин) по 5 мл в течение 1 месяца;
- С целью профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса все пациенты получали ингибиторы протонной помпы в возрастной дозировке (Нексиум) в течение 7-10 дней;
- Пациенты из группы IB после проведения баллонной дилатации 2 раза в сутки (утро/вечер) перорально принимали 2 мл суспензии

Будесонида (дозировка - 0,25мг/1мл) в смеси с загустителем - мальтодекстрином (5г) в течение 3 месяцев.

4.4 Алгоритм выполнения баллонной дилатации стриктур пищевода у детей со стриктурой пищевода послеоперационной этиологии

БД стриктур пищевода послеоперационной этиологии выполнялись под общим обезболиванием (интубационный наркоз), в кабинете для проведения манипуляций, требующих общего обезболивания, на территории отделения эндоскопии. БД выполнялась под эндоскопической визуализацией. После эндоскопической визуализации зоны сужения, через рабочий канал эндоскопа (Olympus GIF-XP 150N; видеосистема – Olympus Evis Exera II CV-180) под контролем зрения проводилась струна-проводник (COOK Medical) за область стеноза. Эндоскоп извлекался и по струне проводнику в пищевод вводился баллонный дилататор. Далее в просвет пищевода заводился эндоскоп и под контролем зрения баллон позиционировался в зону сужения. Затем производилась инсуффляция баллона дистиллированной водой при помощи нагнетающего устройства (Endo-Flex) до нужного диаметра. Диаметр баллонного катетера не должен превышать диаметр баллонируемой стриктуры больше чем на 2 мм. За 1 сеанс допустим шаг не более чем в 2 мм. Выдерживалась экспозиция 120 секунд, баллон полностью десуффлировался и извлекался. При контрольном осмотре в зоне сужения визуализировались линейные разрывы слизистой оболочки, сопровождающиеся непродолжительным кровотечением, которое купировалось самостоятельно в течение 1-2 минуты (рис.27).

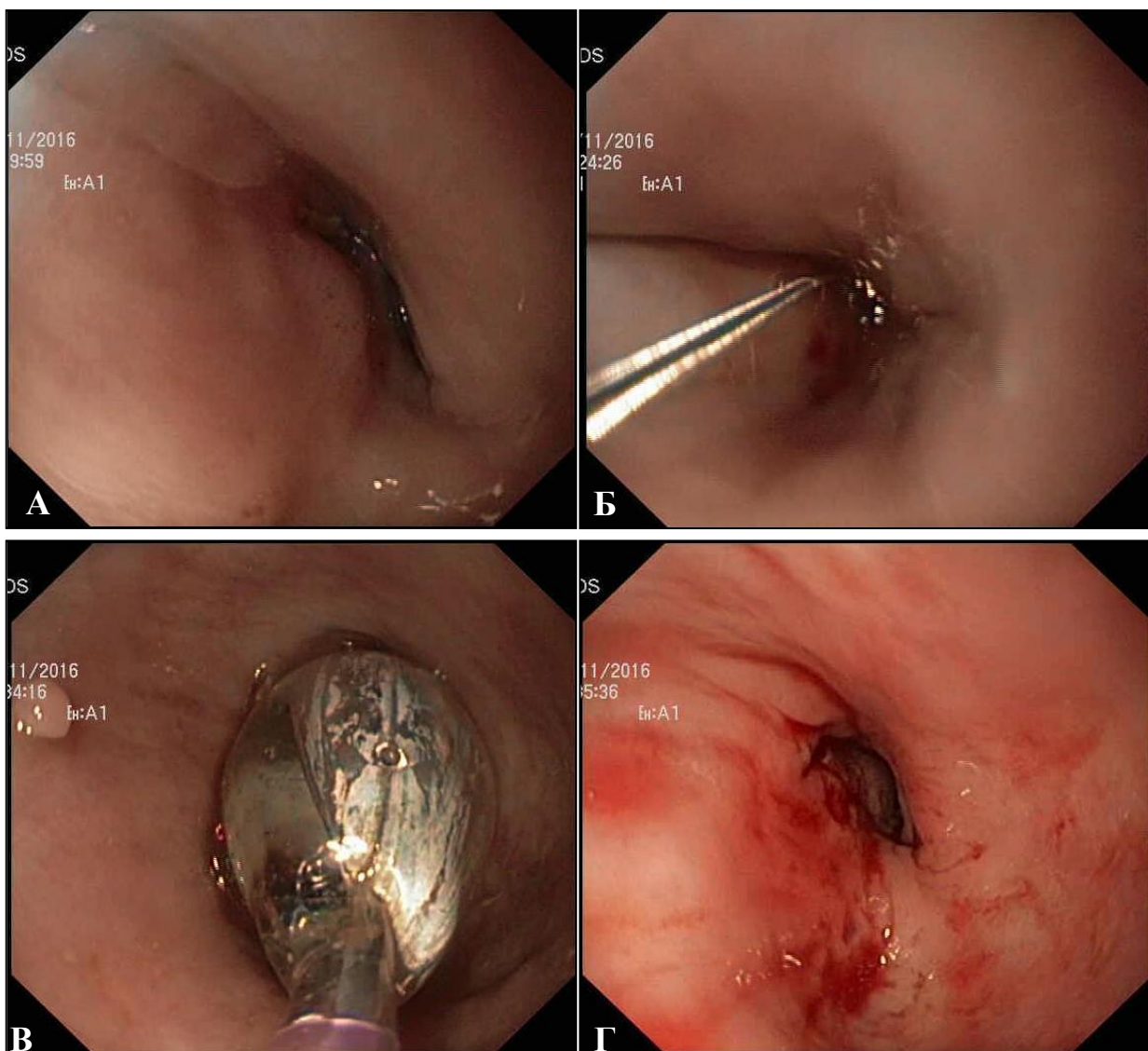


Рис. 27. БД стеноза пищевода II степени, пациент Г., 3 года: визуализация стеноза (А), проведение струны проводника (Б), раздувание баллона (В), вид слизистой оболочки после проведения БД.

Количество сеансов БД за госпитализацию определялось индивидуально.

4.5. Схема назначения будесонида для перорального приема

Пациенты из 1 подгруппы Будесонид не получали. В обеих группах эффективность и безопасность БД оценивалась на основании изменения показателей уровня дисфагии (по шкале Bown), индекса стриктуры (ИС), комплексного показателя недостаточности питания и нарушения

процессов пищеварения по шкале THINC, количества повторных вмешательств и наличия осложнений.

Пациенты из 2 подгруппы после проведения БД в послеоперационном периоде в течение 3 месяцев перорально принимали 2 мл суспензии Будесонида (дозировка - 0,25 мг/1 мл) в смеси с 5 г Мальтодекстрина 2 раза в сутки или в случаях затруднения глотания. Прием препарата осуществлялся в положении лежа с приподнятым головным концом. После приема приготовленной эмульсии запрещался прием воды и пищи в течение 30 минут. В начале назначенной терапии и по ее окончанию выполнялся посев глоточного секрета и фекалий для мониторинга кишечной флоры и грибковой инфекции. В течение курса назначенной терапии для оценки самочувствия ребенка и определения наличия нежелательных эффектов с родителями пациентов поддерживался постоянный контакт. Так как Будесонид по официальной аннотации не предназначен для перорального приема, использование препарата «off label» было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. Этическая экспертиза на каждого пациента проводилась индивидуально. Также у официальных представителей пациентов было получено письменное согласие на применение данного препарата в условиях стационара. Через 3 месяца после приема Будесонида выполнялось рентгеновское исследование пищевода с водорастворимым контрастным веществом для оценки динамики проходимости пищевода и наличия или отсутствия рецидива.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА СТРИКТУР ПИЩЕВОДА ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ У ДЕТЕЙ

5.1 Показания, противопоказания и осложнения баллонной дилатации стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе и послеоперационной этиологии у детей

Для определения показаний к проведению БД стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей, предпочтительно опираться на данные объективного инструментального показателя - степени выраженности сужения (ИС), который определяется при проведении рентгеноконтрастного исследования пищевода. Уровень дисфагии является субъективным показателем, что не позволяет использовать его в качестве первичного критерия.

Для того, чтобы определить, возможно ли использовать ИС для определения показания к проведению БД был проведен корреляционный анализ между ИС и показателем нутритивного риска по шкале THINC. Оказалось, что после БД связь между этими показателями слабая ($r=0,177$) и статистически не значимая ($p=0,28$), что для прогноза не приемлемо (рис.28А,28Б).

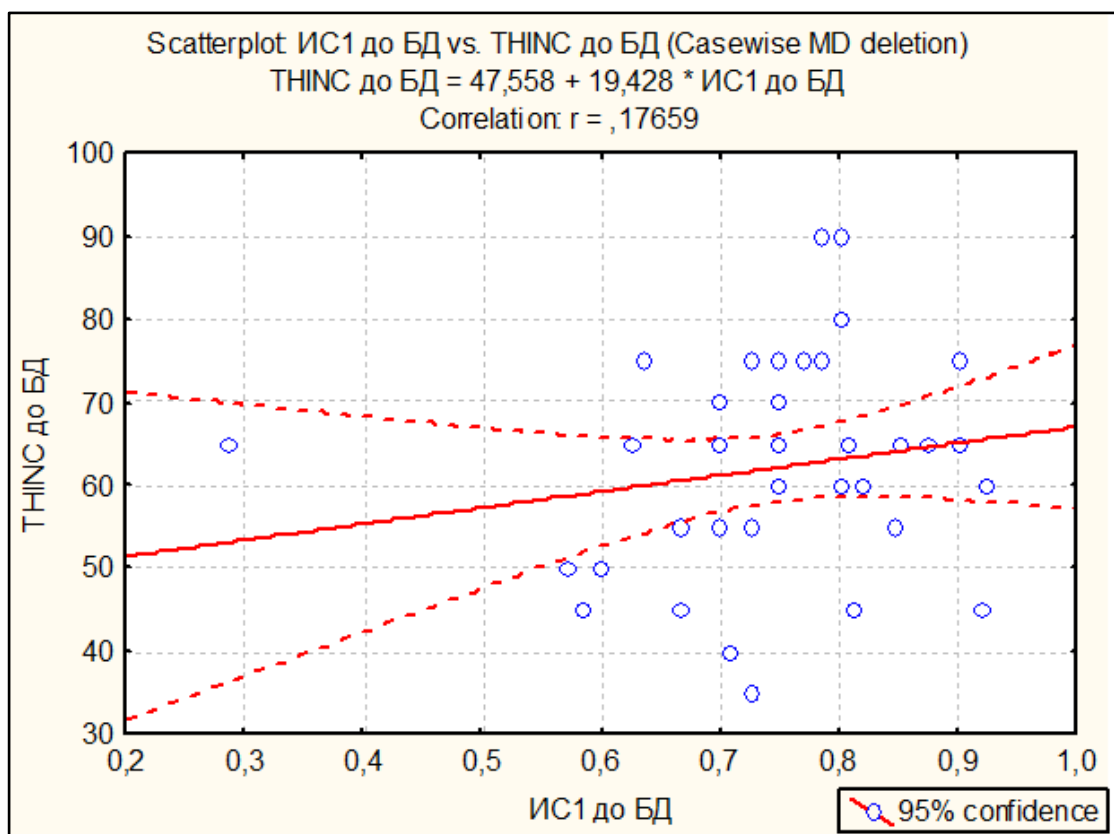


Рис.28А. Корреляция ИС и THINC после БД

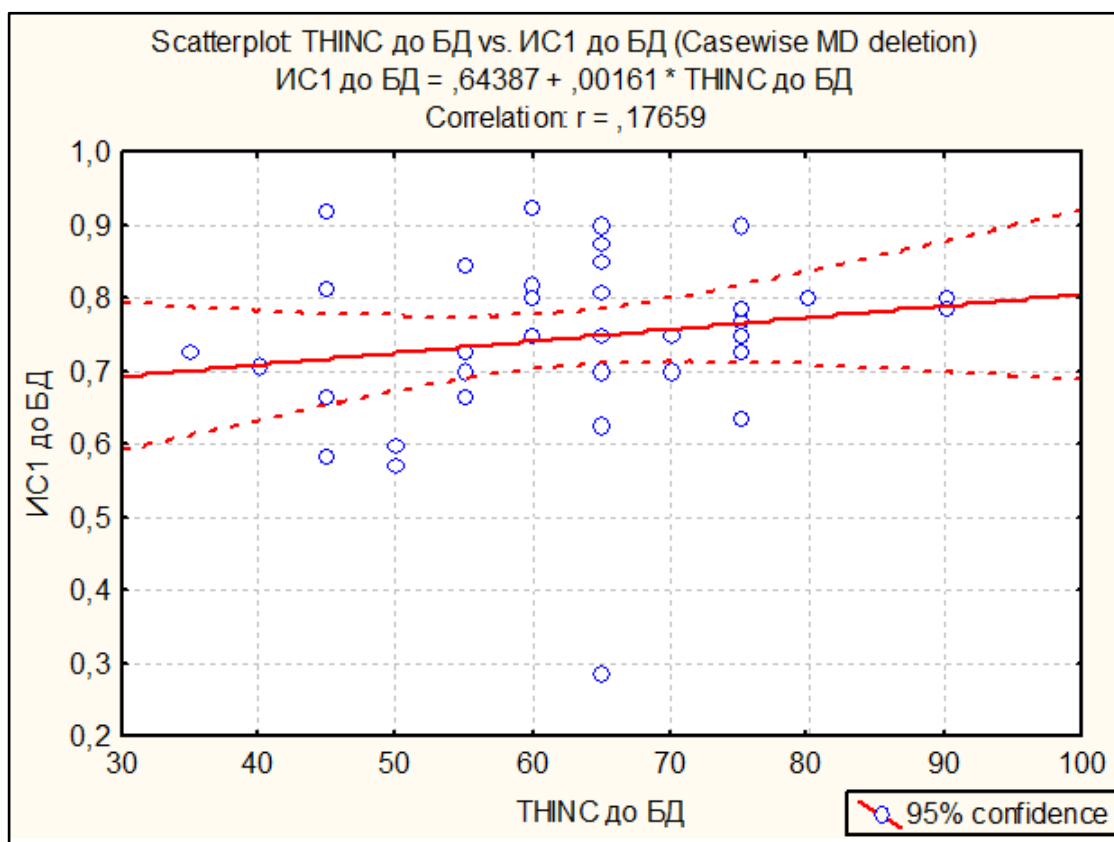


Рис.28Б. Корреляция ИС и THINC после БД

Однако, из матрицы, приведенной ниже (табл.10), где дана оценка связи THINC и ИС, видно, что эти показатели демонстрируют ($r=0,612$) статистически значимую ($p=0,000$) связь через 6 месяцев после вмешательства.

Таблица 10

Статистически значимая корреляция при $p < 0,05000$						
	ИС1 до БД	ИС2 после БД	ИС через 3 мес.	ИС через 6 мес.	THINC до БД	THINC после БД (через 6 мес.)
ИС1 до БД	1,0000	0,4938	0,5060	0,3884	0,1766	0,1997
	$p=---$	$p=0,001$	$p=0,001$	$p=0,013$	$p=0,276$	$p=0,217$
ИС2 после БД	0,4938	1,0000	0,6487	0,2284	0,0908	0,0392
	$p=0,001$	$p=---$	$p=,000$	$p=0,156$	$p=0,577$	$p=0,810$
ИС через 3 мес.	0,5060	0,6487	1,0000	0,7851	0,2976	0,4890
	$p=0,001$	$p=0,000$	$p=---$	$p=0,000$	$p=0,062$	$p=0,001$
ИС через 6 мес.	0,3884	0,2284	0,7851	1,0000	0,3033	0,6127
	$p=0,013$	$p=0,156$	$p=0,000$	$p=---$	$p=0,057$	$p=0,000$
THINC до БД	0,1766	0,0908	0,2976	0,3033	1,0000	0,7433
	$p=0,276$	$p=0,577$	$p=0,062$	$p=0,057$	$p=---$	$p=0,000$
THINC после БД (через 6 мес.)	0,1997	0,0392	0,4890	0,6127	0,7433	1,0000
	$p=0,217$	$p=0,810$	$p=0,001$	$p=0,000$	$p=0,000$	$p=---$

Такая корреляция между показателями нутритивного риска и индекса стриктуры объясняется мультифакторными влияниями на общее состояние пациента и постепенное снижение показателя нутритивной недостаточности после проведения БД у детей с данной орфанной патологией, что позволяет нам использовать ИС в разработке показаний к проведению оперативного вмешательства.

Исходя из того, что ИС до лечения в 95% случаев оказался больше 0,5, и у всей группы пациентов с БЭ имелись нарушения нутритивного

статуса, следует полагать, что $ИС \geq 0,5$ является основным индикатором лечебной тактики. Дополнительно, при $ИС \leq 0,5$, необходимо ориентироваться на данные клинической картины с основным критерием уровня дисфагии равным II-IV степени. Показания представлены по степени их значимости. Проведение БД требуется при наличии хотя бы 1 из них.

Показания:

- $ИС \geq 0,5$;
- $ИС \leq 0,5$, на фоне дисфагии II-IV степени и/или наличии любой степени нутритивного риска по шкале THINC;

Противопоказанием является:

- декомпенсированный стеноз пищевода (отсутствие просвета в суженном участке).

На основании результатов нашего исследования и полученного опыта, внутрисветная методика реканализации пищевода при буллезном эпидермолизе у детей не имеет серьезных осложнений, в особенности такого осложнения как перфорация пищевода, и может считаться безопасной.

Однако наш ранний опыт проведения баллонной дилатации под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем показал, что проведение эндоскопа через верхний пищеводный не всегда происходит атравматично, даже если это ультратонкий эндоскоп, рубашка которого смазана увлажняющим гелем для предотвращения трения о стенки пищевода. В 2 случаях, момент прохождения эндоскопа через верхний пищеводный сфинктер, оказал чрезмерно травмирующее воздействие на слизистую оболочку в области грушевидного синуса, что привело к образованию пузырей в гортаноглотке, которые были благополучно

спунктированы жестким концом струны-проводника, под эндоскопическим контролем. В связи с вышесказанным, от визуализации зоны стриктуры в пищеводе мы отказались на раннем этапе нашего исследования, и для проведения струны-проводника ограничились лишь визуализацией слизистой оболочки верхнего пищеводного сфинктера.

Показаниями для проведения БД у пациентов со стенозом постоперационной этиологии является: дисфагия III-IV степени; просвет пищевода по данным эндоскопического исследования пищевода ≤ 2 мм.

5.2 Алгоритм лечения стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей

Суммируя накопленный опыт после проведенного исследования, мы сформулировали алгоритм лечения стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей (рис.29). Он включает в себя диагностику нарушения глотания, проведения рентгеновского исследования пищевода с контрастным веществом, проведение лечения в объеме баллонной дилатации, и в послеоперационном периоде назначение топического глюкокортикостероида. В дальнейшем при появлении повторных эпизодов нарушения глотания проведения эзофгограммы и тактика лечения по вышеописанной схеме повторяется.

Для восстановления проходимости пищевода у пациентов с врожденной формой дистрофического буллезного эпидермолиза достаточно проведения 1 сеанса баллонной дилатации, что кардинально отличает тактику лечения стриктур при данном заболевании от лечения стриктур послеоперационной, постожоговой и пептической этиологии, где за 1 госпитализацию для достижения стойкого эффекта требуется проведение от 2 и более сеансов. Это объясняется тем, что фиброзная ткань, суживающая просвет пищевода, образуется «поверхностно»,

вовлекая в процесс только слизистую оболочку и ее собственную мышечную пластинку.



Рис. 29. Алгоритм лечения стриктур пищевода при БЭ у детей

5.3 Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациент Е. в возрасте 7 лет 6 месяцев поступил в отделение дерматологии для проведения планового лечения основного заболевания с сопутствующими жалобами на затруднение глотания жидкой пищи (дисфагия 3 степени).

При проведении **рентгеновского исследования пищевода** с водорастворимым веществом выявлено:

- на уровне CVI определяется зона стойкого сужения до 3-4 мм на коротком отрезке до 2 мм с супрастенотическим расширением до 12 мм;
- ИС – 0,67 (III степень выраженности стриктуры).

При оценке индекса нутритивного риска по бальной шкале **THINC** выявлена тяжелая степень нарушения питания (55 баллов).

Заключение: рентгенологическая картина стриктуры верхней трети пищевода (рис.30).

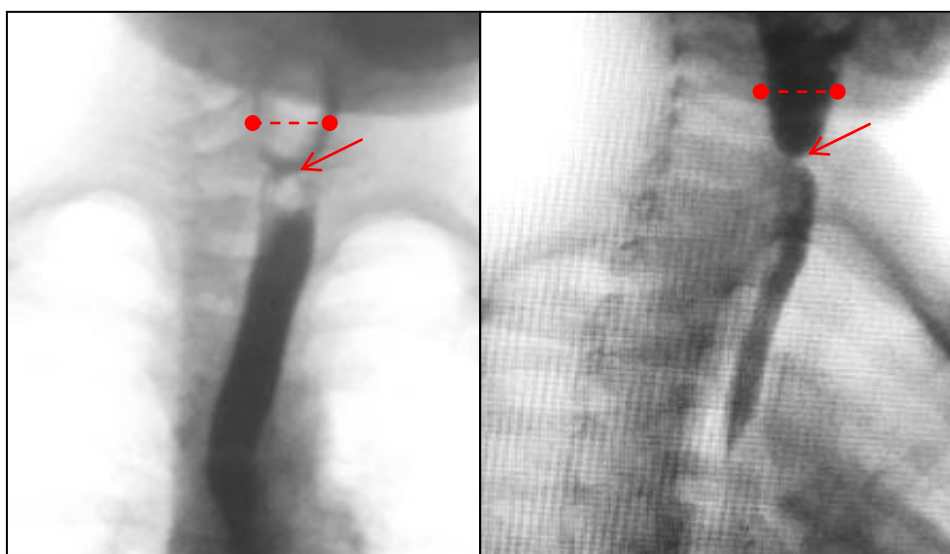


Рис.30. Стриктура в верхней трети пищевода (отмечено стрелкой; пунктирной линией отмечена зона супрастенотического расширения)

Принято решение о выполнении баллонной дилатации стриктуры пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем.

При визуализации зоны сужения в области стриктуры обнаружена булла (рис.31А). Проведена струна проводник за зону сужения (рис.31Б).

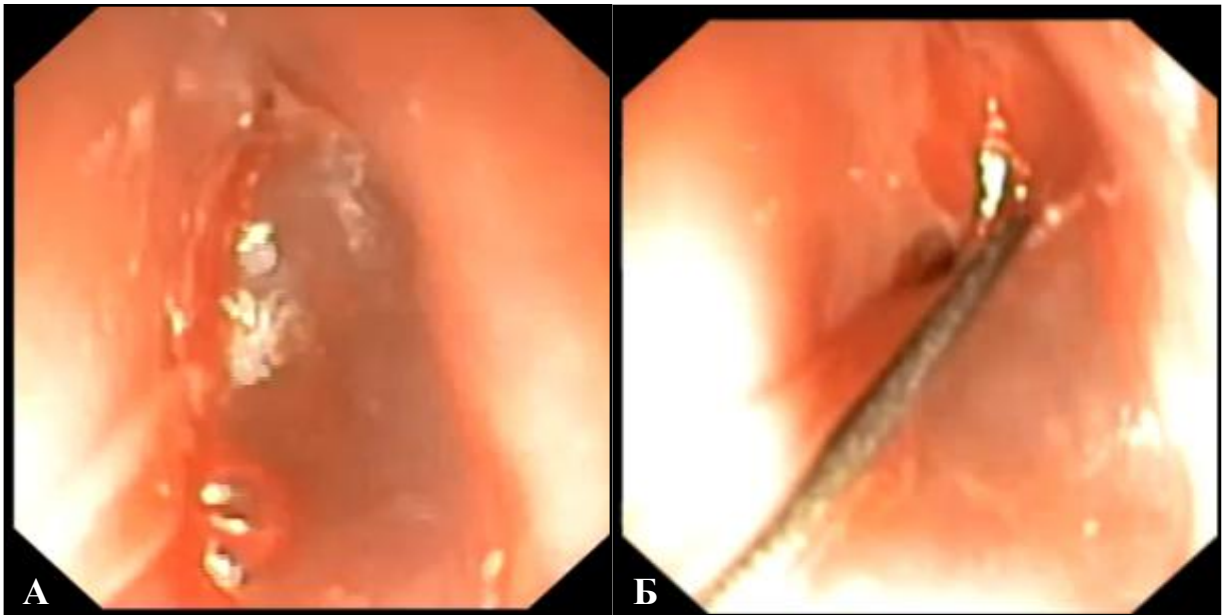


Рис.31. А – булла в супрастенотической зоне; Б – проведение струны проводника за зону сужения

Далее выполнена инсуффляция баллона до 10 мм/3 атмосферы (рис.32А), полное расправление талии стриктуры (рис.32Б)



Рис.32. А – при инсуффляции баллона визуализирована «талия» стриктуры (указана стрелкой); Б – расправление талии стриктуры (указано стрелкой)

В первые сутки после операции пациент отмечал значительное улучшение в проглатывании полужидкой, а затем и твердой пищи.

Контрольное рентгеновское исследование через 7 дней после операции: зона стеноза расправилась, проходимость пищевода сохранена, задержки контрастного вещества во время проведения исследования не выявлено (рис.33).

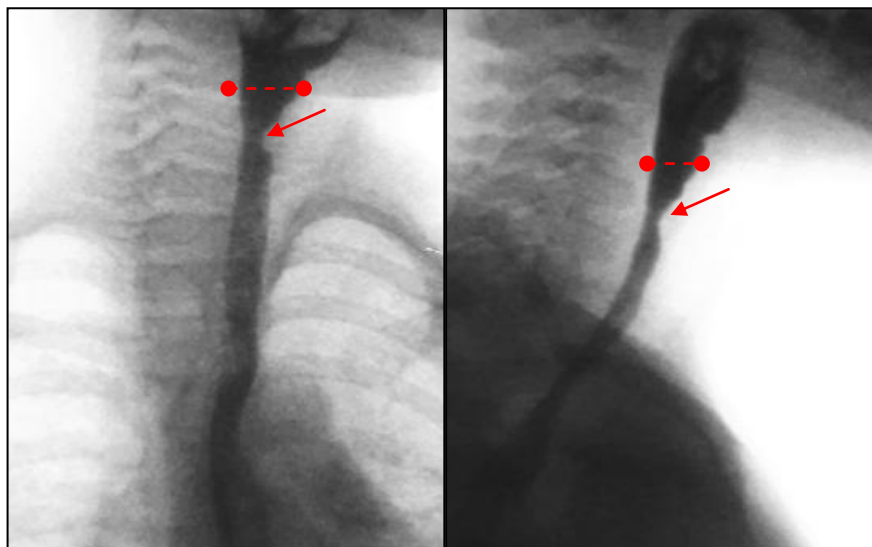


Рис.33. Восстановление просвета пищевода в зоне сужения (указано стрелкой), уменьшения размера супрастенотического расширения (указано пунктирной линией)

В послеоперационном периоде пациент получал курс будесонида по схеме. Через 6 месяцев затруднений при проглатывании твердой пищи не испытывает. При проведении контрольного рентгеновского исследования, стриктуры и супрастенотического расширения в зоне бывшего сужения пищевода не отмечается (рис.34). Показатель индекса нутритивного риска по бальной шкале THINC снизился до умеренного (30 баллов).

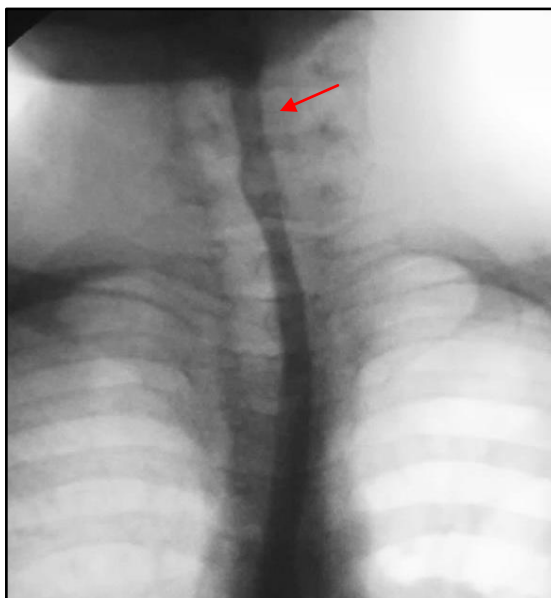


Рис.34. Рентгеновское исследование пищевода через 6 месяцев (стрелкой указано место ранее суженного участка)

Клинический пример 2

Пациентка С. в возрасте 9 лет 10 месяцев поступила в отделение дерматологии для проведения планового лечения основного заболевания с сопутствующими жалобами на затруднение глотания жидкой пищи, частые поперхивания, ночную гиперсаливацию (**дисфагия 3 степени**).

При проведении **рентгеновского исследования пищевода** с водорастворимым веществом выявлено:

- на уровне Th1 определяется зона стойкого сужения 1 мм, протяженностью 7 мм с супрастенотическим расширением до 13 мм;
- ИС – 0,92 (III степень выраженности стриктуры).

При оценке индекса нутритивного риска по бальной шкале **THINC** выявлена тяжелая степень нарушения питания (60 баллов).

Заключение: рентгенологическая картина стеноза средней трети пищевода (рис.35).

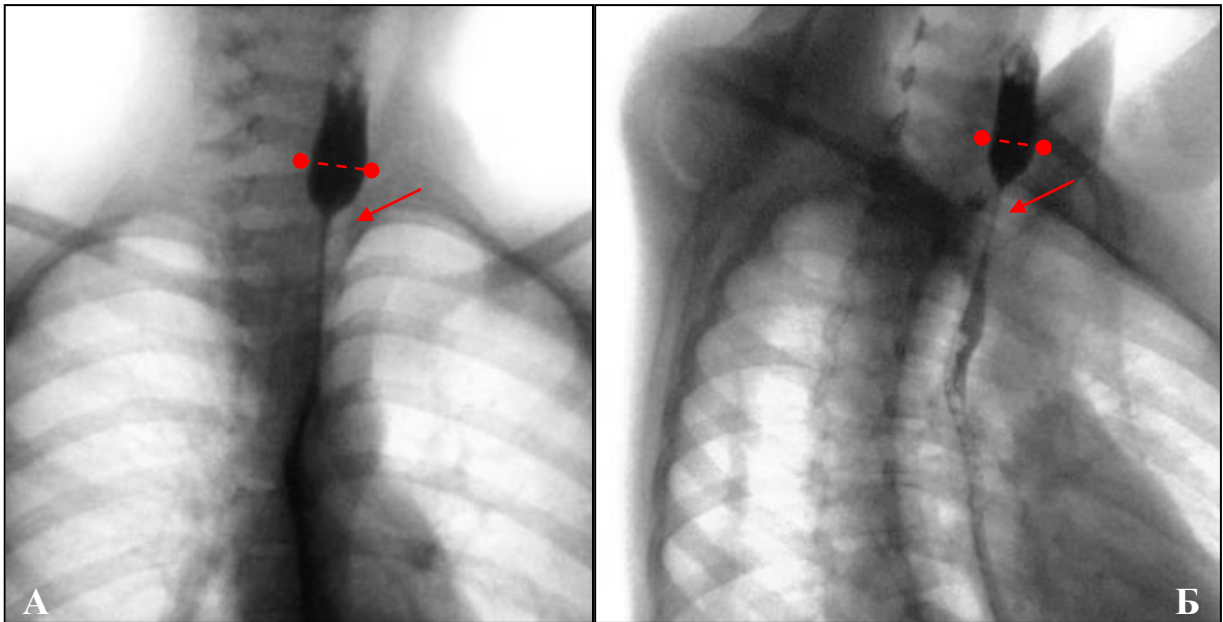


Рис.33. Стриктура в средней трети пищевода (отмечено стрелкой; пунктирной линией отмечена зона супрастенотического расширения)

Принято решение о выполнении баллонной дилатации стриктуры пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем.

В связи с выраженным сужением было принято решение об эндоскопической визуализации зоны стриктуры (рис.36А), для безопасного проведения струны проводника (рис.36Б).



Рис.36. А – эндоскопическая визуализация стриктуры; Б – проведение струны проводника за зону стриктуры

Далее выполнена инсуффляция баллона до 12 мм/4 атмосферы (рис.37А), полное расправление талии стриктуры (рис.37Б)

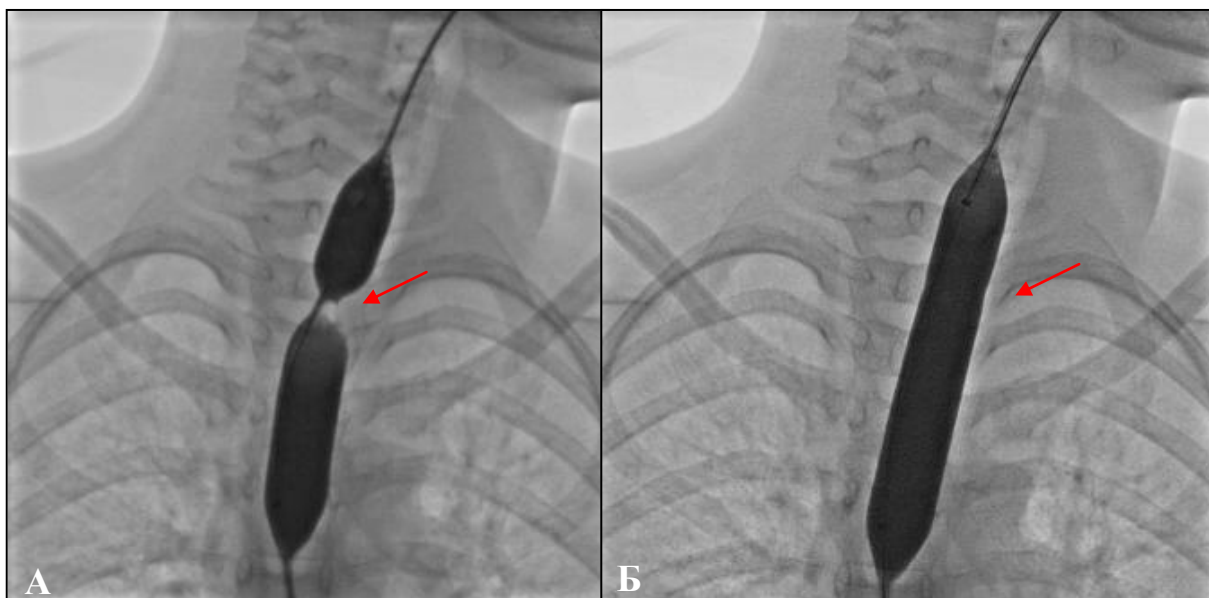


Рис.37. А – при инсуффляции баллона визуализирована «талиия» стриктуры (указана стрелкой); Б – расправление талии стриктуры (указано стрелкой)

Контрольное рентгеновское исследование через 7 дней после операции: зона стеноза расправилась, проходимость пищевода сохранена, задержки контрастного вещества во время проведения исследования не выявлено. В 1 сутки пациент отмечает заметное улучшение в проглатывании жидкой и полужидкой пищи (свободное).

В послеоперационном периоде курс будесонида по схеме. Через 6 месяцев затруднений при проглатывании твердой пищи не испытывает. При проведении контрольного рентгеновского исследования пищевода через 3 и 6 месяцев после БД, стриктуры и супрастенотического расширения в зоне бывшего сужения пищевода не отмечается (рис.38). Показатель индекса нутритивного риска по бальной шкале THINC снизился до умеренного нарушения питания (40 баллов).

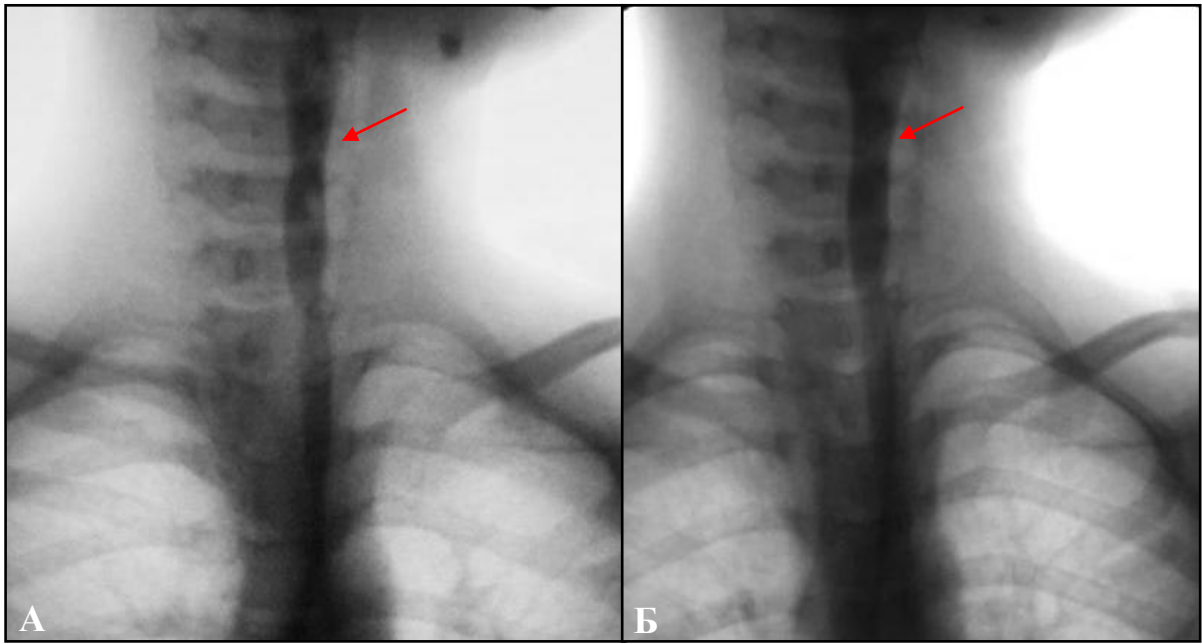


Рис.38. Рентгеновское исследование пищевода через 3(А) и 6(Б) месяцев (стрелкой указано место ранее суженного участка)

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В интересах оценки эффективности проводившихся методов лечения изучалась динамика распределения пациентов трех обследованных групп по степени выраженности дисфагии, количеству рецидивов, а также динамике изменения индекса стриктуры, индекса нутритивного риска «THINC» в группах пациентов с буллезным эпидермолизом сразу после лечения, через 3 и 6 месяцев.

Следует отметить, что до лечения у детей всех обследованных групп уровень дисфагии оценивался не менее чем в 2 балла, а доминировала оценка в 3 балла (от 50,0% до 75,0%). После сеанса баллонной дилатации (рис. 36) распределение пациентов во всех обследованных группах по уровню выраженности дисфагии изменилось радикально и статистически значимо ($p < 0,001$). У большинства пациентов с буллезным эпидермолизом (75,0% в первой группе и 70,0% во второй группе) уровень дисфагии оценивался в 0 баллов. У пациентов с послеоперационной стриктурой пищевода нулевая оценка дисфагии оказалась у 100% пролеченных (рис.39). Однако такие распределения статистической значимости различий между группами не обеспечили ($\chi^2=3,7$, $p=0,16$).

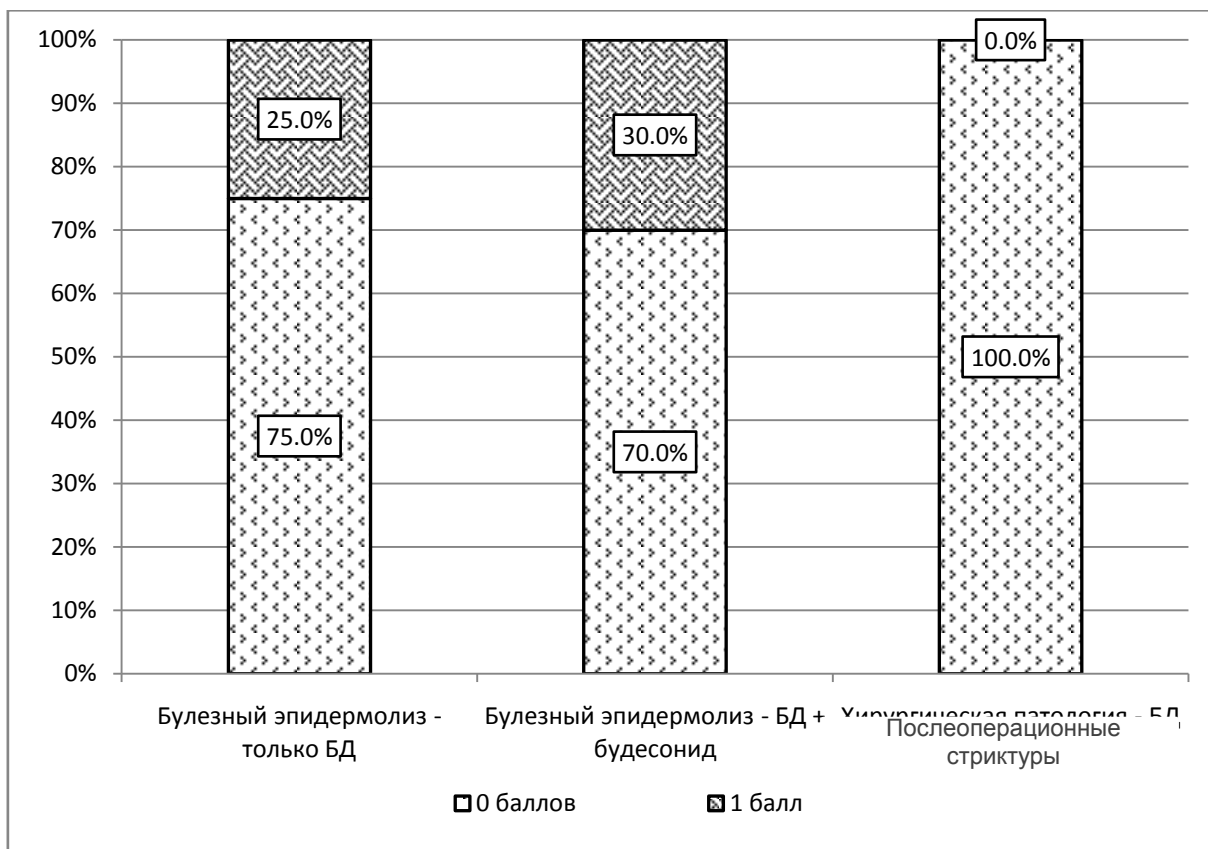


Рис. 39. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах сразу после лечения ($\chi^2=3,7$, $p=0,16$).

Через 3 месяца после проведенного лечения ситуация поменялась радикально (рис. 40). У пациентов, получивших курс будесонида наряду с баллонной дилатацией, как и у пациентов с послеоперационным сужением пищевода в 100% случаев дисфагия оценена в 0 баллов. Пациенты буллезным эпидермолизом, перенесшие только баллонную дилатацию, по балльной оценке дисфагии распределились следующим образом: с оценкой 0 баллов – 60,0%; 1 балл – 35,0% и 2 балла – 5,0%. Связь метода лечения с результатом оказалась статистически значимой ($\chi^2=13,3$, $p=0,006$), что подтверждает предположения о высокой эффективности будесонида на фоне баллонной дилатации у пациентов буллезным эпидермолизом, а также о высокой эффективности и достаточности баллонной дилатации у пациентов с постоперационной стриктурой пищевода.

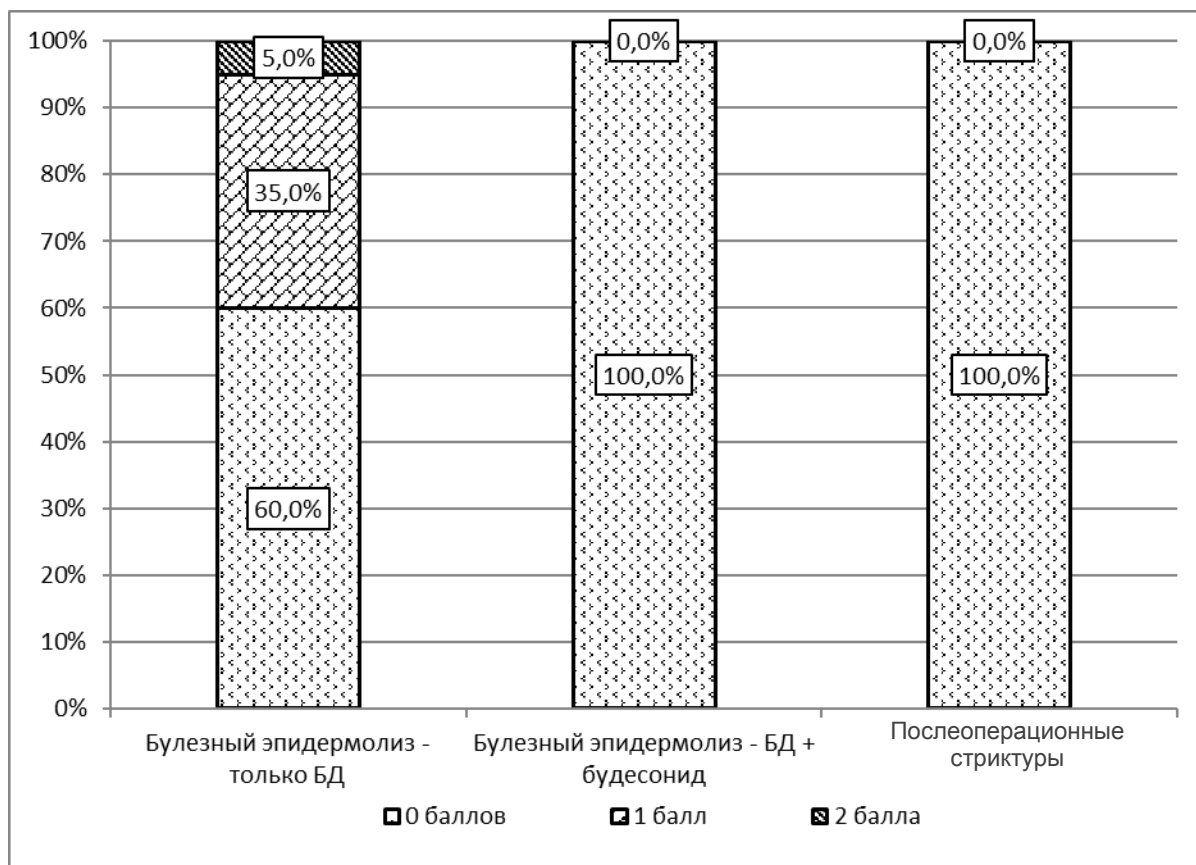


Рис. 40. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах через 3 месяца после лечения ($\chi^2=13,3$, $p=0,006$).

Через полгода структура бальной оценки пациентов в обследованных группах по сравнению со структурой, выявленной через 3 месяца, радикально не изменилась (рис. 41), подтверждая достоверно значимое влияние будесонида на результаты лечения стриктуры пищевода у пациентов буллезным эпидермолизом, а также свидетельствуя о высокой эффективности баллонной дилатации при лечении послеоперационных стриктур пищевода.

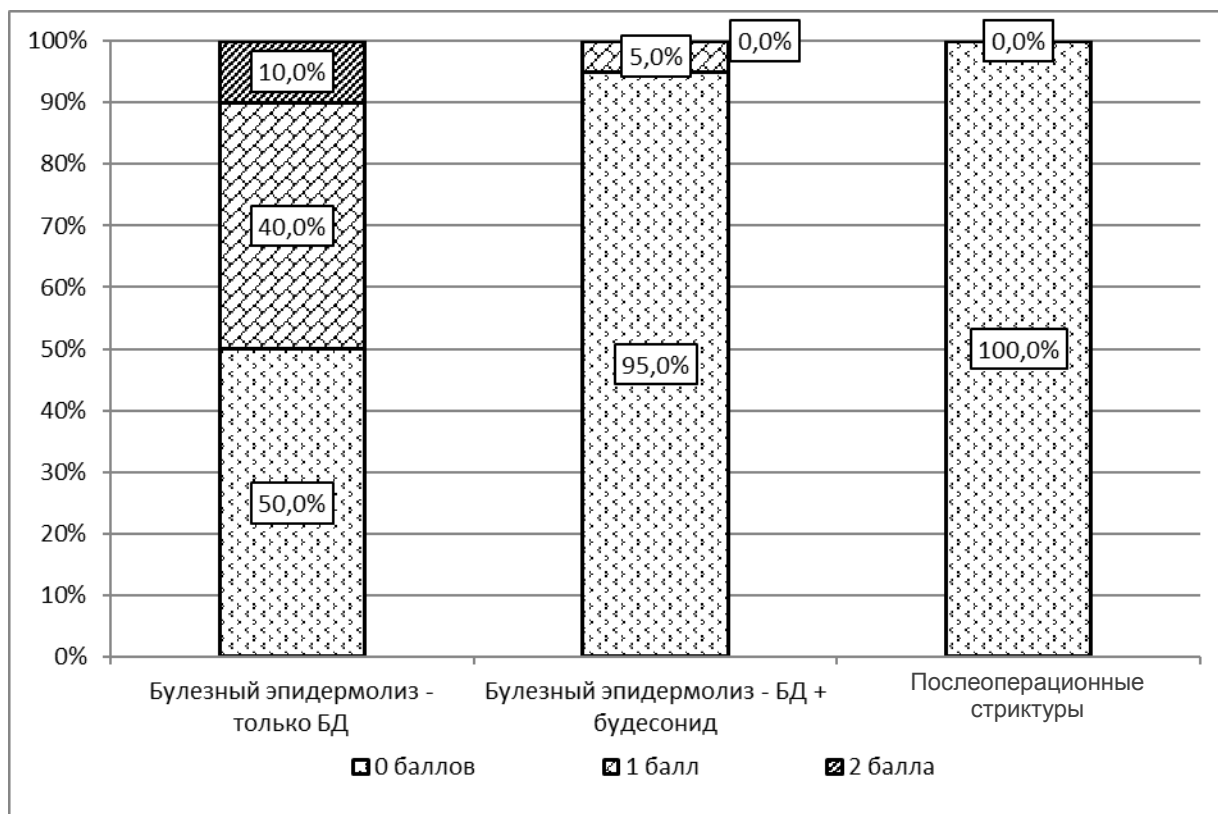


Рис. 41. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах через 6 месяцев после лечения ($\chi^2=15,4$, $p=0,004$).

Значения индекса стриктуры у пациентов с булезным эпидермолизом обеих групп до лечения (рис. 42) оказалось равным ($0,74 \pm 0,02$) и статистически значимых различий не продемонстрировало. Сразу после лечения, индекс стриктуры в обеих группах достоверно ($p < 0,001$) снизился и составил $0,19 \pm 0,02$ в группе пациентов, которым выполнена только баллонная дилатация, $0,22 \pm 0,02$ в группе пациентов, прошедшим курс будесонида после баллонной дилатации. Статистически значимых различий значений индекса стриктуры в группах не выявлено.

Через 3 месяца уровень значений индекса стриктуры в группе только с баллонной дилатацией стал незначительно повышаться (до $0,21 \pm 0,02$), а в группе с будесонидом достоверно ($p < 0,01$) снижаться до $0,12 \pm 0,02$, обеспечив такой динамикой существенные различия ($p < 0,01$) между группами. К 6 месяцу поступательная тенденция повышения значений

индекса стриктуры в группе только с баллонной дилатацией сохранилась и показатель достиг значения $0,26 \pm 0,02$. За это время в группе с будесонидом показатель индекса стриктуры продолжал снижаться до значения $0,09 \pm 0,02$, демонстрируя положительную и значимую эффективность перорального приема будесонида.

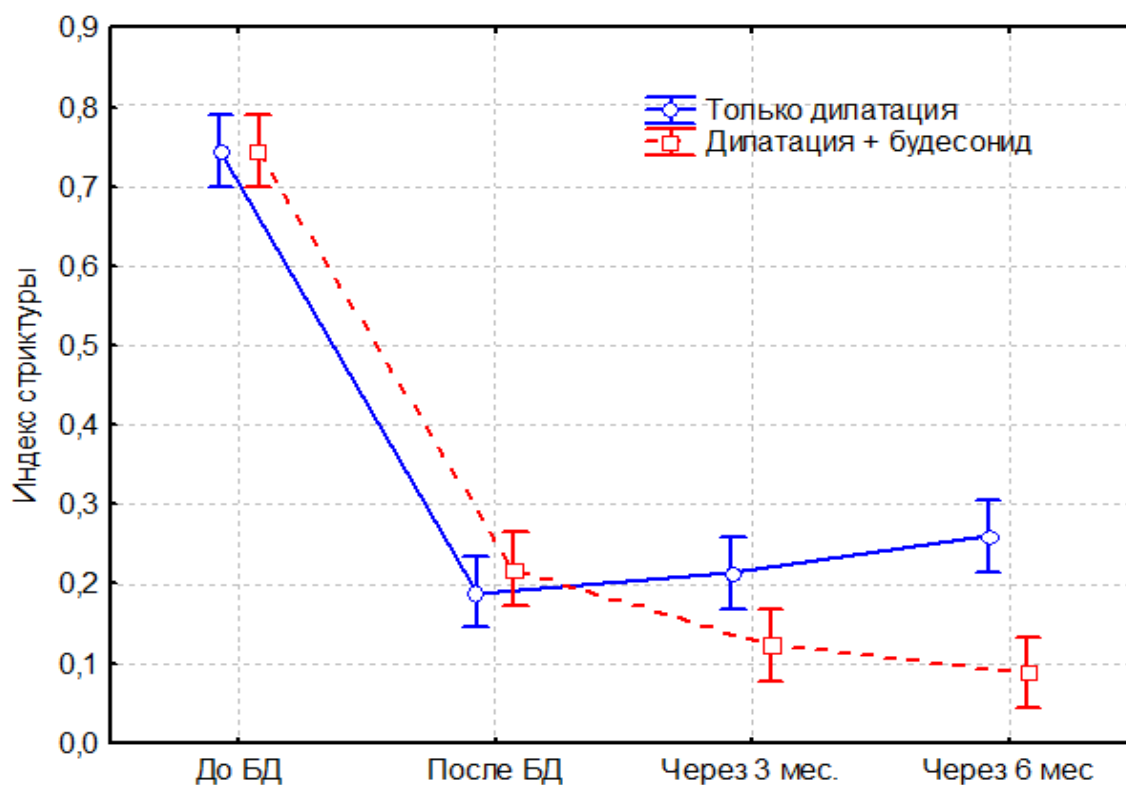


Рис. 42. Значения индекса стриктуры до лечения и его динамика в послеоперационном периоде.

Такие характеристики стриктуры как ее диаметр, диаметр супрастенотической части пищевода, значение показателя нутритивного риска «THINC» оценивались только в группах с буллезным эпидермолизом до и после терапии.

На рисунке 43 представлены значения диаметра стриктуры пищевода, как до лечения, так и после проведенной баллонной дилатации. Видно, что до лечения диаметр стриктуры оказался близким по значению в обеих группах – $2,8 \pm 0,3$ мм в первой группе и $3,0 \pm 0,3$ мм во второй группе. Эти различия оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

В результате проведенной операции баллонной дилатации диаметр стриктуры статистически достоверно ($p < 0,001$) увеличился в обеих группах. В группе пациентов, пролеченных только с помощью баллонной дилатации, с $2,8 \pm 0,3$ мм до $9,0 \pm 0,3$ мм. В группе пациентов, пролеченных только с помощью баллонной дилатации и получивших курс будесонида, с $3,0 \pm 0,3$ мм до $8,6 \pm 0,3$ мм. Различия между группами по этому показателю оказались также статистически не значимыми ($p > 0,05$).

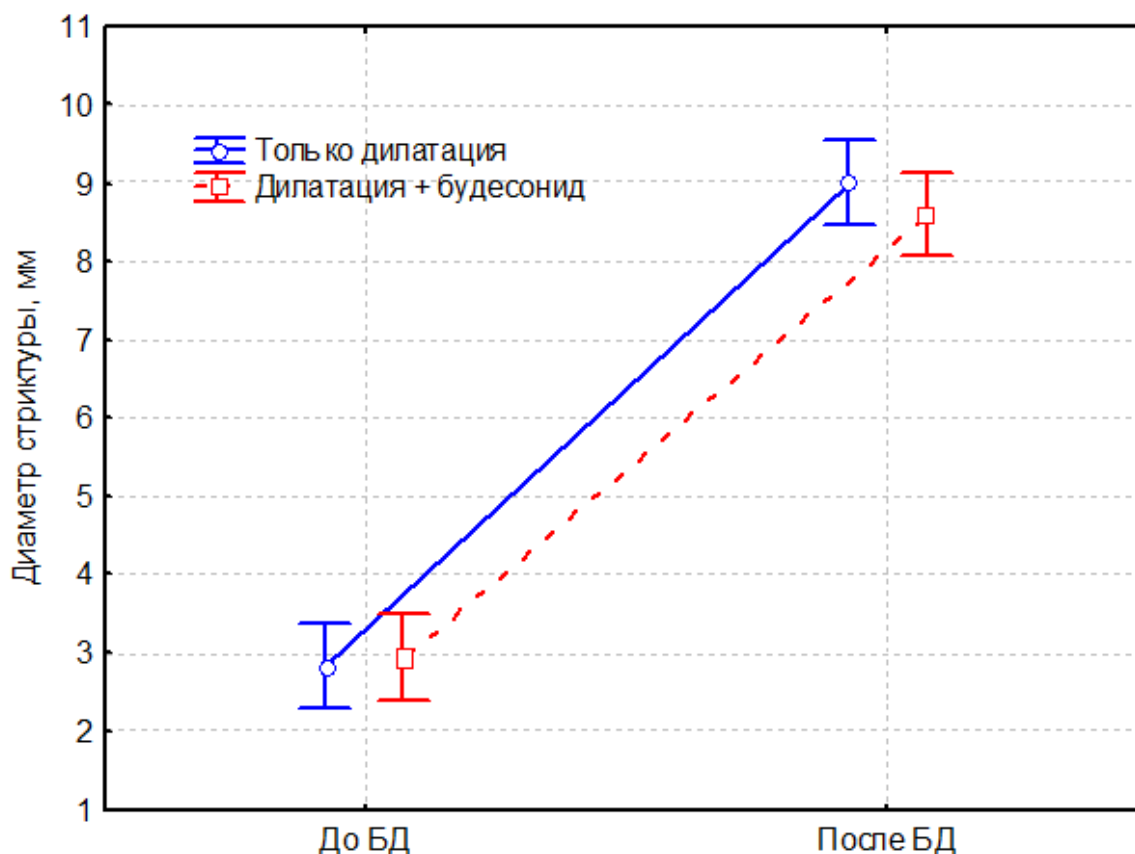


Рис. 43. Динамика диаметра стриктуры в результате проведенного лечения.

Диаметр супрастенотической части пищевода в результате проведенного лечения статистически значимых изменений не претерпел, а также оказался близкого значения и в обследованных группах принимая значения от $11,25 \pm 0,71$ до $12,35 \pm 0,71$ мм (рис. 44).

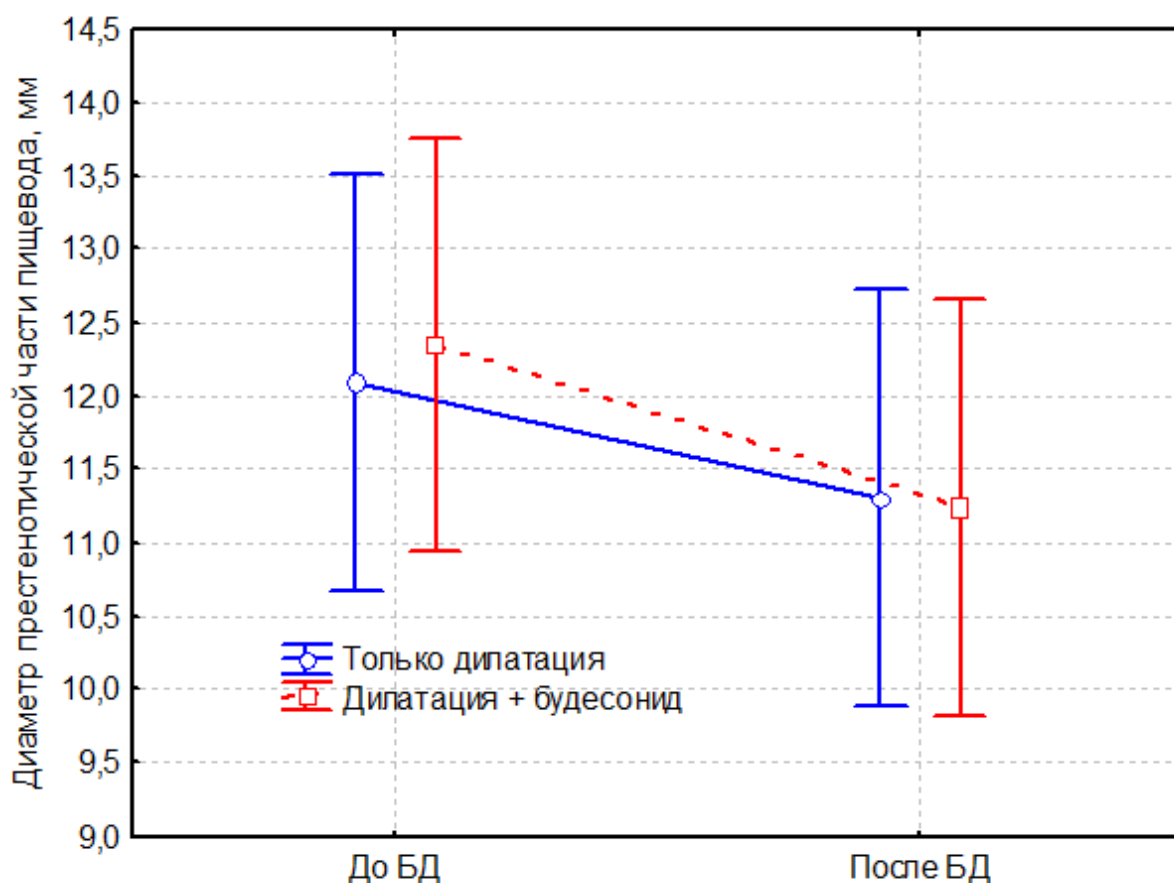


Рис. 44. Динамическая характеристика диаметра супрастенотической части пищевода в результате проведенного лечения.

Показатель нутритивного риска по шкале THINC, имея статистически незначимые различия в группах до лечения ($63,8 \pm 2,8$ и $60,2 \pm 2,8$) – тяжелая степень (50 и более баллов), в результате лечения достоверно ($p < 0,001$) снизился в обеих группах до умеренной степени (26-50 баллов) (рис. 45). При этом после лечения его значение в группе, пролеченных только методом баллонной дилатации оказались значимо выше ($p < 0,001$) чем в группе пролеченных еще и будесонидом ($47,8 \pm 2,8$ и $33,8 \pm 2,8$ соответственно), что подтверждает эффективность применения этого препарата при лечении анализируемой патологии.

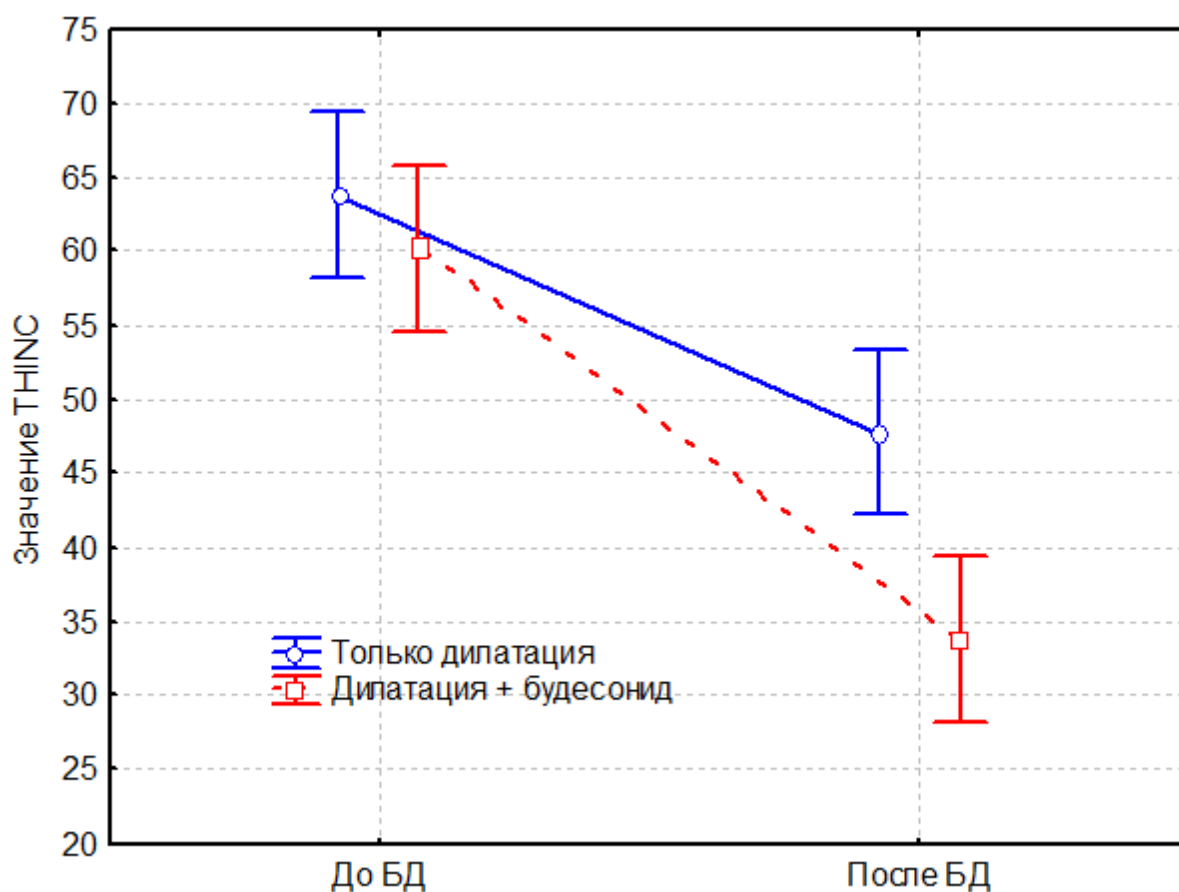


Рис. 45. Динамическая характеристика значений THINC в результате проведенного лечения.

Нами также изучены отдаленные результаты лечения. В качестве критерия оценки определена частота развития рецидивов. Результаты изучения этого вопроса приведены на рисунке 46, которые свидетельствуют о 100% эффективности баллонной дилатации при лечении постоперационного сужения пищевода. Среднее количество сеансов для достижения хорошего результата составило $3,8 \pm 2,6$ на 1 пациента. При лечении стриктуры пищевода у детей с буллезным эпидермолизом с помощью баллонной дилатации и будесонида рецидивы наблюдались в 5,0% случаев, а при лечении только посредством баллонной дилатации в 30,0%. Частота развития рецидивов достоверно ($\chi^2=7,2$, $p=0,02$) связана как с характером патологии, так и избранным методом лечения.

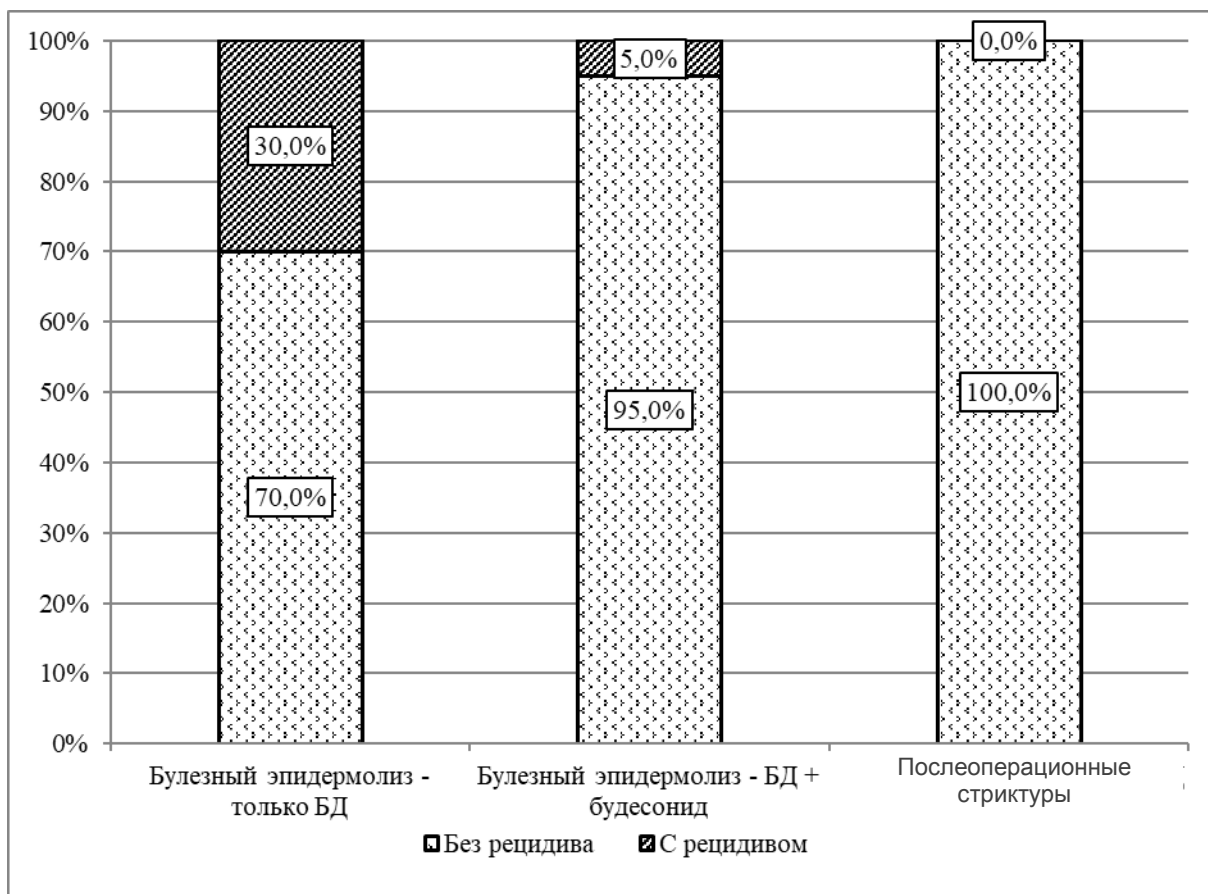


Рис. 46. Частота развития рецидива в обследованных группах пациентов в отдаленном периоде ($\chi^2=7,2$, $p=0,02$).

Согласно избранными нами критериями оценки эффективности проведенного лечения хороший результат у пациентов с булезным эпидермолизом из подгруппы IA был получен у 8 (40%) пациентов и у 19 (95%) пациентов из подгруппы IB, удовлетворительный – у 12 (60%) пациентов из подгруппы IA и у 1 (5%) пациента из подгруппы IB, неудовлетворительный результат был получен только у 1 (5%) пациента из подгруппы IA (рис. 47). При лечении стриктур послеоперационной этиологии хороший результат был получен у всей исследуемой группы. Результаты лечения статистически значимо ($\chi^2=23,9$, $p<0,001$) связаны с группами пациентов, различающихся характером заболевания и применявшимся лечением.

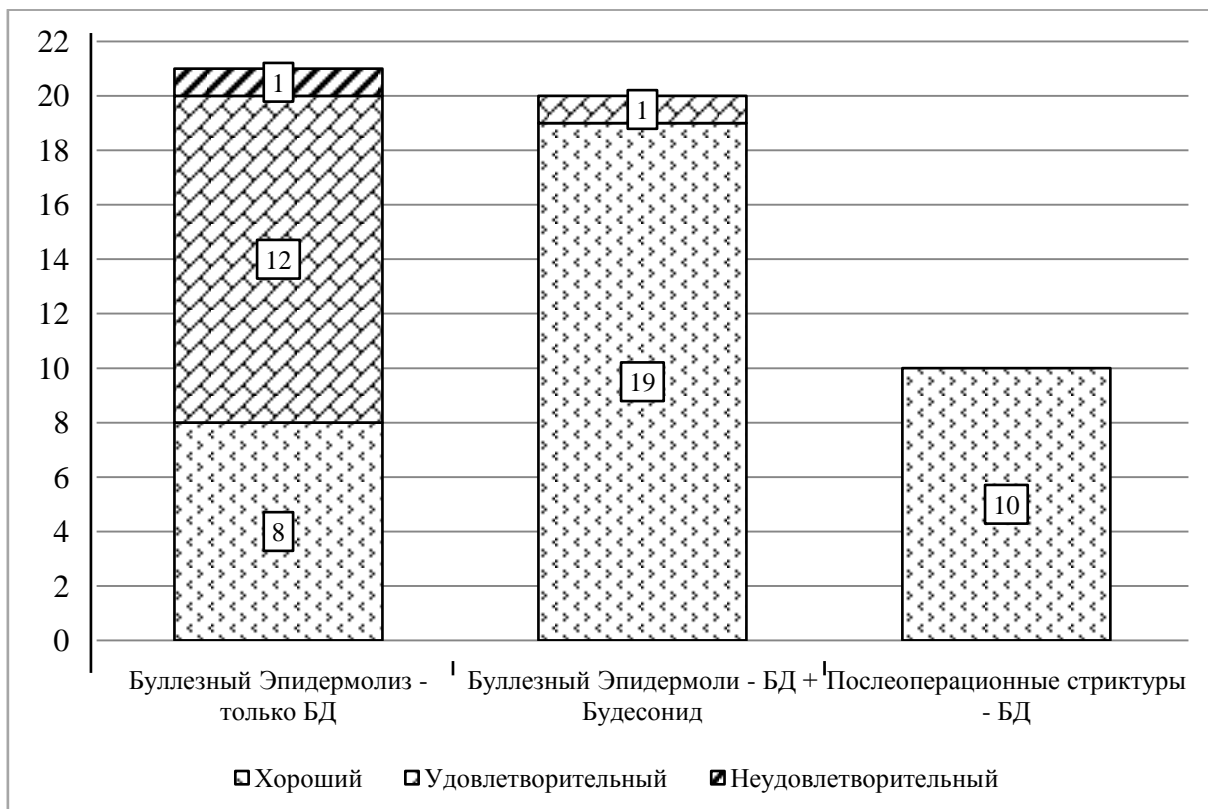


Рис. 47. Оценка эффективности баллонной дилатации в обследованных группах согласно избранным критериям эффективности ($\chi^2=23,9$, $p<0,001$).

Через 3 месяца после назначения препарата наблюдалась тенденция к снижению ИС, что говорит о сохранении и дальнейшем постепенном восстановлении просвета пищевода в области сужения, что коррелирует с уровнем дисфагии на тот момент.

Таким образом, данные полученные в нашем исследовании позволяют сделать вывод, что при лечении стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе у детей достаточно эффективным методом лечения является проведение баллонной дилатации под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем, а также оправданным и обоснованным, наряду с баллонной дилатацией, оказывается назначение перорального курса будесонида с загустителем. При лечении стриктур послеоперационной этиологии баллонная дилатация под эндоскопическим

контролем, также является достаточно эффективным методом, и не требует назначения курса будесонида в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что врожденный буллезный эпидермолиз относится к орфанным заболеваниям, встречаются лишь единичные публикации, описывающие опыт лечения осложнения данного заболевания – стриктуры пищевода. Кроме того, в существующих публикациях по этой теме, присутствует малая выборка пациентов с коротким периодом наблюдения.

Врожденный дистрофический буллезный эпидермолиз по опубликованным данным больше чем в 70% случаев сопровождается появлением стриктуры в пищеводе, что ведет к нарушению глотания. Нарушение глотания в свою очередь может клинически проявляться такими симптомами как поперхивание, боль при глотании, рвота. Также в случае наличия суженного участка в пищеводе происходит замедление пассажа химуса, задержке его в супрастенотическом отделе. Это состояние приводит к растяжению стенки пищевода и возникновения риска регургитации пищи в дыхательные пути. В связи с чем, купирование данного состояния крайне важно для этой тяжелой категории пациентов, с выраженной белково-энергетической недостаточностью и нарушением нутритивного статуса. Впервые для реканализации пищевода и устранения стриктуры было применено бужирование по струне. Данная манипуляция несла за собой высокий риск возникновения перфорации, сопровождалась выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде. В связи с описанными осложнениями, стала применяться менее травматичная методика с более локальным приложением силы – баллонная дилатация. Несмотря на небольшое количество опубликованных результатов применения баллонной дилатации в лечении стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом, методика получила мировое признание, и используется в профильных центрах. Осуществление баллонной дилатации

может проводиться под рентгеновским контролем, эндоскопическим контролем, а также совмещение данных типов визуального контроля. Единого мнения, какой тип является более предпочтительным, нет, в связи с редкой встречаемостью данной патологии, и отсутствием возможности сделать статистически обоснованные выводы на малой выборке пациентов.

Несмотря на относительно доказанную эффективность применения баллонной дилатации в лечении стриктур пищевода у детей, рецидивы встречаются достаточно часто. Это связано с особенностями течения основного заболевания, нарушения специальной диеты, предусматривающей исключение из рациона грубой пищи, которая механически может травмировать «хрупкую» слизистую оболочку пищевода. Такая пища может вызвать появление буллы на слизистой оболочке, затем эрозии, которая впоследствии рубцуется с образованием фиброзного тяжа, суживающего просвет пищевода. Слизистая оболочка пищевода у пациентов, страдающих буллезным эпидермолизом, находится в состоянии хронического воспалительного процесса, что также играет немаловажную роль в формировании стриктуры. Суммируя вышесказанное, требуется разработка мер по профилактике возникновения рецидива. При анализе литературы найдены единичные публикации, освещающие решение данной проблемы. Назначение системных глюкокортикостероидов коротким курсом не показало своей эффективности, а длительное их применение влечет за собой развитие побочных эффектов. Анализируя патогенетические аспекты формирования стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом, выявили их сходство со стриктурами, возникающими при эозинофильном эзофагите, сопровождающимся хроническим воспалением слизистой оболочки пищевода и как следствие формированием стриктуры. Показано, что высокой эффективностью, для лечения стриктур при эозинофильном эзофагите, является назначение топических глюкокортикостероидов, что было в свою очередь применено к профилактике и лечению стриктур у

пациентов с буллезным эпидермолизом. При обзоре литературы были найдены единичные публикации с выборкой пациентов не более 6 человек, где для лечения и профилактики стриктур пищевода использовался топический глюкокортикостероид (Будесонид), смешанный с загустителем (Сукралоза или Мальтодекстрин). Данная эмульсия применялась пациентами в послеоперационном периоде, и показала свою эффективность в увеличении периода ремиссии между повторными дилатациями. Так как выборка пациентов в обследованных группах была небольшой, статистически обоснованными, результаты проведенного лечения, считать нельзя, что требует изучения данной проблемы на большей когорте пациентов и с большим периодом наблюдения.

Проведение баллонной дилатации при лечении стриктур пищевода, возникших после оперативного лечения атрезии пищевода, является достаточно частой практикой во многих профильных центрах и используется как метод выбора, наравне с бужированием. В нашем исследовании, группа пациентов, со стриктурами пищевода после оперативной коррекции атрезии пищевода, были включены для большей доказательности того, что при назначении топических глюкокортикостероидов следует учитывать патогенетические механизмы возникновения стриктур. У стриктур данной этиологии отсутствует элемент хронического воспаления слизистой оболочки пищевода. Механизм возникновения сужения в пищеводе обусловлен техническими особенностями оперативного вмешательства, а также силой натяжения орального и дистального концов пищевода при создании анастомоза конец-в-конец. Поэтому назначение топических глюкокортикостероидов в лечении стриктур данной этиологии не требуется, и хороший результат в исследуемой группе пациентов был получен в 100% случаев.

Исходя из малого количества наблюдений, описанных в литературе, нет единого мнения касательно технических особенностей проведения баллонной дилатации, не разработаны меры профилактики рецидива

стенозирования пищевода, не определен вид анестезиологического пособия, и тактика послеоперационного ведения.

В нашей работе проведено исследование на статистически значимом количестве пациентов, согласно его распространенности. В результате проведенной нами исследовательской работы был определен алгоритм лечения пациентов со стриктурой пищевода при буллезном эпидермолизе, а так же алгоритм проведения баллонной дилатации. Разработаны показания и противопоказания к проведению БД под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем. Определены меры профилактики возникновения рецидива с использованием топических глюкокортикостероидов. Также определена эффективность БД в лечении стриктур пищевода послеоперационной этиологии.

Баллонная дилатация стриктур пищевода при буллезном эпидермолизе и стриктур пищевода послеоперационной этиологии показала свою эффективность, как малоинвазивный метод лечения, и рекомендуется нами как метод первой линии помощи. Серьезных осложнений при проведении баллонной дилатации не возникло.

Использование будесонида в профилактике рестенозирования стриктур пищевода после баллонной дилатации у детей, страдающих буллезным эпидермолизом, показало хорошие результаты без возникновения осложнений. Топическое применение ГКС значительно снизило риск повторного формирования стриктуры пищевода при БЭ у детей, тем самым уменьшив потребность в последующих сеансах дилатации. Таким образом, пероральный прием эмульсии из будесонида и мальтодекстрина позволяет отсрочить необходимость повторного инвазивного лечения сужения пищевода у пациентов с БЭ и достичь стойкой клинической ремиссии. Благодаря уменьшению количества требуемых дилатаций уменьшается ятрогенное повреждение слизистой оболочки пищевода, вызванное самой процедурой – баллонной дилатацией. Это также позволяет уменьшить риск возникновения

фиброзной ткани и последующего сужения просвета пищевода. Восстановление проходимости пищевода и снижение потребности в проведении повторных сеансов БД позволяет обеспечить ребенку адекватное поступление необходимого количества калорий, поддержать нутритивный статус для адекватного заживления раневых поверхностей. Хронический воспалительный процесс, который является результатом повторяющейся механической травмы слизистой оболочки пищевода от прохождения пищи, играет важную роль в формировании стриктуры у детей с БЭ. Назначение противовоспалительных гормональных препаратов, таких как, топические глюкокортикостероиды, является эффективным в купировании данного состояния. Системные стероидные препараты не могут назначаться на длительный срок, так как они дают выраженные побочные эффекты, однако пероральное назначение эмульсии, имеющей низкую реабсорбирующую способность, значительно улучшает состояние слизистой оболочки пищевода и не оказывает на организм системного действия.

Пероральный прием будесонида в специально приготовленной эмульсии в послеоперационном периоде позволяет сохранить достигнутый просвет пищевода в зоне стриктуры после БД и может быть рекомендован пациентам данной группы как мера профилактики возникновения рецидива.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с дистрофической формой буллезного эпидермолиза стриктуры пищевода наиболее часто были представлены как единичные стриктуры (92,5%), имели локализацию в верхней (56,8%) и средней трети (38,6%) пищевода, диаметр стриктур составил $3,0 \pm 1,0$ мм, протяженность - $17,7 \pm 20,5$ мм.
2. Показаниями к проведению баллонной дилатации являются: индекс стриктуры $\geq 0,5$; индекс стриктуры $\leq 0,5$, на фоне дисфагии II-IV степени и/или наличии любой степени нутритивного риска по шкале THINC;
3. На основании проведенной комплексной оценки применения баллонной дилатации стриктур пищевода под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем при дистрофической форме врожденного буллезного эпидермолиза у детей была выявлена эффективность в 97,5% случаев и безопасность в 100% случаев.
4. Для профилактики рестенозирования пищевода у детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, обоснованным и безопасным является назначение суспензии будесонида в смеси с мальтодекстрином для перорального применения (в подгруппе пациентов получавших будесонид в послеоперационном периоде наблюдалась стойкая ремиссия в 95% случаев за период наблюдения более 3 лет).
5. Проведение баллонной дилатации положительно сказывается на нутритивном статусе у пациентов с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза, согласно динамической оценке индекса нутритивного риска по шкале THINC: до лечения $63,8 \pm 2,8$ и $60,2 \pm 2,8$ баллов – тяжелая степень; после лечения $47,8 \pm 2,8$ и $33,8 \pm 2,8$ – умеренная степень ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза при наличии стриктуры пищевода, дисфагии и нутритивной недостаточности необходимо проводить баллонную дилатацию.
2. Баллонную дилатацию следует проводить под эндоскопическим и рентгеноскопическим контролем в специализированных стационарах при наличии необходимого материально-технического оснащения.
3. В первые сутки после баллонной дилатации разрешается свободный питьевой режим и введение в рацион жидкой холодной пищи (йогурты, жидкая молочная смесь). На вторые сутки: увеличение энтеральной нагрузки, расширение рациона до полужидкой пищи. Через 7 дней после вмешательства разрешается введение в рацион твердой пищи.
4. Для улучшения процесса регенерации и эпителизации слизистой оболочки пищевода после проведения баллонной дилатации рекомендуется прием антацидных препаратов перед основным приемом пищи 3 раза в сутки в течение 7 дней; после каждого приема пищи назначение препаратов на основе поливинокса по 5 мл в течение 1 месяца; с целью профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса назначение ингибиторов протонной помпы в возрастной дозировке в течение 7-10 дней.
5. Для профилактики возникновения рецидива в послеоперационном периоде рекомендуется назначение в виде перорального приема 2 мл суспензии будесонида (дозировка 0,25 мг/мл) в смеси с мальтодекстрином (5 г) на 3 месяца, 2 раза в сутки (утром и вечером), и в случаях нарушения глотания.

Список литературы

1. Боровиков В.П., Боровиков И.П. *Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. М.; Филинь, 1997.
2. Галлингер Ю.И., Гаджелло Э.А. Стриктуры пищевода лечебная стратегия и Эндоскопические методы лечения - баллон и бужирование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. 2001; 11(5): 73–78.
3. Гланц С. *Медико-биологическая статистика* М.; Практика, 1998.
4. Годжелло Э.А., Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., Евдокимова Е.В., Ходаковская Ю.А. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов (обобщение 25-летнего опыта). *Эндоскопия*. 2013; 1: 17–25.
5. Гольбиц С.В., Ревнова М.О., Иванов А.П., Комиссаров М.И., Тихомиров А.И., Волкова Н.Л. Возможности эндоскопии в диагностике и лечении доброкачественных стриктур пищевода у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2012; 10(4): 43–48.
6. Григорьев С.Г., Евдокимов В.И. Доказательная медицина: методология и состояние проблемы. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2008; 3: 59–69.
7. Гринхальх Т. *Основы доказательной медицины*. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Зайцев В.М., Савельев С.И. *Практическая медицинская статистика: Учебное пособие*. Т.; Цифра, 2013.
9. Коталевская Ю.Ю., Кропачева В.В., Марычева Н.М. *Буллезный эпидермолиз: состояние проблемы в России. I Евразийская конференция по редким заболеваниям и редким лекарствам*. М.; 2012.
10. Кувакин В.И. *Математико-статистические методы в клинической практике*. СПб.:Б.и, 1993

11. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Чумбадзе Т.Р., Петровская М.И., Митюшин И.Л. Коррекция нутритивного статуса в комплексной терапии детей, страдающих дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 577–86.
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.; Медиасфера, 2002.
13. Скажуткина Т.В. *Сравнительная характеристика внутрипросветных дилатирующих методов лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода. VII Всероссийская научно-практическая конференция “Актуальные вопросы эндоскопии 2016”*. СПб; 2016.
14. Трухачёва Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
15. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.; Медиа Сфера, 1998.
16. Юнкеров В.И. *Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях*. СПб.: ВМедА, 2000.
17. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. СПб.: ВМедА, 2011.
18. Hubbard L.D. Long-term outcomes in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa fed by a gastrostomy tube in situ. *Int J Dermatol*. 2016; 55(2): 181-186. doi: 10.1111/ijd.12876.
19. Akay B., Capizzani T.R, Lee A.M., Drongowski R.A., Geiger J.D., Hirschl R.B., Mychaliska G.B. Gastrostomy tube placement in infants and children: is there a preferred technique? *J Pediatr Surg*. 2010; 45(6):

- 1147–1152.
20. Alshammari J., Quesnel S., Pierrot S., Couloigner V. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75(11); 1376-9.
 21. Anderson S.H.C., Meenan J., Williams K.N., Eady R.A.J., Prinja H., Chappiti U., Doig L., Thompson R.P.H. Efficacy and safety of endoscopic dilation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(1): 28–32.
 22. Lucky A.W., Pfendner E., Pillay E., Paskel J., Weiner M., Palisson F. Surgical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the IInd International Symposium on Epidermolysis Bullosa. 2005; *Int J Dermatol.* 46(8): 46,809-814.
 23. Azizkhan R.G., Stehr W., Cohen A.P., Wittkugel E., Farrell M.K., Lucky A.W., Hammelman B.D., Johnson N.D., Racadio J.M. Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: An 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. 2006: *J Pediatr Surg.* 41(1); 55–60.
 24. Barthelemy C., Allard D., Claudy A., Chavrier Y. Esophageal stenosis and bullous epidermolysis. Endoscopic treatment. *Pediatric.* 1991; 46(2): 149–152.
 25. Bauer E.A. Epidermolysis bullosa. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1981; 17(2): 173–190.
 26. Bown S.G. Palliation of malignant dysphagia: surgery, radiotherapy, laser, intubation alone or in combination. *Gut.* 1991; 32(8): 841–844.
 27. Bown S.G., Hawes R., Matthewson K., Swain C.P., Barr H., Boulos P.B., Clark C.G. Endoscopic laser palliation for advanced malignant dysphagia. *Gut.* 1987; 28(7): 799–807.
 28. Browne F., Heagerty A., Martinez A. et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in the U.K.: A 9-year study. *Br J Dermatol.* 2011; 1: 165.

29. Caldwell-Brown D. Lack of efficacy of Phenytoin. *N Engl J Med.* 1992; 327(3): 163–167.
30. Canty T.G., LoSasso B.E. One-stage esophagectomy and in situ colon interposition for esophageal replacement in children. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32(2): 334–337.
31. Castillo R.O., Davies Y.K., Lin Y.C., Garcia M., Young H. Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34(5): 535-41.
32. Cocciale M.P., Gilbert C., Gogolewski S., Courier A., Perarnau J.M., Truchetet F., Cuny J.F. Digestive involvement in dystrophic bullous epidermolysis. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996; 20(11): 1017–1021.
33. Dall'Oglio L., Caldaro T., Foschia F., Faraci S., Federici di Abriola G., Rea F., Romeo E., Torroni F., Angelino G., De Angelis P. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatments. *World J Gastrointest Endosc.* 2016; 8(4): 212–9.
34. De Angelis P., Caldaro T., Torroni F., Romeoa E., Foschia F., Abriola G.F., Rea F., Hachemb M.E., Genovese E., D'Alessandro S., Dall'Oglio L. Esophageal stenosis in epidermolysis bullosum: A challenge for the endoscopist. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(5): 842–847.
35. Demirogullari B., Sonmez K., Turkyilmaz Z., Altuntas B., Karabulut R., Basaklar A.C., Kale N. Colon interposition for esophageal stenosis in a patient with epidermolysis bullosa. *J Pediatr Surg.* 2001; 46(5): 1861–1863.
36. Di Salvio M., Piccinni E., Di Zenzo G. Diverse TGF-beta signaling in fibroblasts from phenotypically discordant monozygotic twins with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol. Hum Mol Genet.* 2014; Aug 1;23(15):3907-22. doi: 10.1093/hmg/ddu102.
37. Dohil R., Aceves S., Dohil M. Oral Viscous Budesonide Therapy in Children With Epidermolysis Bullosa and Proximal Esophageal Strictures.

- J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6): 776-7.
38. Dohil R., Newbury R., Fox L., Bastian J., Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2010; 139(2): 418–29.
 39. Feurle G.E., Weidauer H., Baldauf G., Schulte-Braucks T., Anton-Lamprecht I. Management of esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Gastroenterology.* 1984; 87(6): 1376–1380.
 40. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(1): 1-17.
 41. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A.J., Bauer E.A., Bauer J.W., Has C. et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(6): 1103–26.
 42. Fine J.D., Eady R.A.J., Bauer E.A., et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(6): 931–950.
 43. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindran C. Tracheolaryngeal Complications of Inherited Epidermolysis Bullosa: Cumulative Experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Laryngoscope.* 2007; 117(1): 1652–1660.
 44. Fine J.D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatology.* 2016; 70(6): 1103–1126.
 45. Fine J.D. Hintner H. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.* 2009.
 46. Fortuna G., Aria M., Cepeda-Valdes R., Moreno Trevino M.G., Salas-Alanís J.C. Pain in Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Association with Anxiety and Depression. *Psychiatry Investig.* 2017;

- 14(6): 746-53.
47. Freeman E.B., Köglmeier J., Martinez A.E., Mellerio J.E., Haynes L., Sebire N.J. et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1308–14.
 48. Fujimoto T., Lane G.J., Miyano T., Yaguchi H., Koike M., Manabe M. et al. Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: experience of balloon dilatation in nine cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27(5): 524–9.
 49. Gollu G., Ergun E., Ates U., Can O.S., Dindar H. Balloon dilatation in esophageal strictures in epidermolysis bullosa and the role of anesthesia. *Dis Esophagus*. 2017; 30(3): 1-6.
 50. Griffin, R. P. Mayou B.J. The anaesthetic management of patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesthesia*. 1993; 48(1): 810–815.
 51. Gryboski J.D., Touloukian R., Campanella R.A. Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa in children. *Arch Dermatol*. 1998; 124(5): 746–752.
 52. Guerra-Leal J.D., Meester I., Cantu-Gonzalez J.R., Ornelas-Cortinas G., Montemayor-Martinez A., Salas-Alanis J.C. The importance of esophagography in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Am J Roentgenol*. 2016; 207(4):778–781.
 53. Haynes L. Clinical practice guidelines for nutrition support in Infants and Children with Epidermolysis Bullosa (EB) including THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise in EB). *J Investig Med*. 2007; 55(6): 36.
 54. Heyman M.B., Zwass M., Applebaum M., Colin D., Gordon R., Ring E.J. Chronic Recurrent Esophageal Strictures Treated with Balloon Dilatation in Children with Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Dystrophica. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(6): 953–955
 55. Horn H.M., Priestley G.C., Eady R., Tidman M.J. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol*. 1997; 136(4): 560–564
 56. Inal M., Soyupak S., Akgül E., Aksungur E.H., Akmoğlu A.

- Fluoroscopically guided endoluminal balloon dilatation of esophageal stricture due to epidermolysis bullosa dystrophica. *Dysphagia*. 2002;17(3): 242–5.
57. Kay M., Wyllie R. Endoscopic dilatation of esophageal strictures in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: new equipment, new techniques. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34(5): 515–518.
 58. Kern I.B., Eisenberg M., Willis S. Management of oesophageal stenosis in epidermolysis bullosa dystrophica. *Arch Dis Child*. 1989; 64(4): 551–556.
 59. Kho Y.C., Rhodes L.M., Robertson S.J., Su J., Varigos G., Robertson I. et al. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 2010; 146(6): 635-40.
 60. Ksia A., Mosbahi S., Ben Brahim M., Sahnoun L., Laamiri R., Maazoun K. et al. Esophageal strictures in children with epidermolysis bullosa. *Arch Pediatr*. 2012; 19(12): 1325-9.
 61. Lan L.C.L., Wong K.K.Y., Lin S.C.L., Sprigg A., Clarke S., Johnson P.R.V., Tam P.K.H. Endoscopic Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Infants and Children: 17 Years' Experience and a Literature Review. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(12): 1712–1715.
 62. Lantz M., Hultin Larsson H., Arnbjörnsson E. Literature review comparing laparoscopic and percutaneous endoscopic gastrostomies in a pediatric population. *Int J Pediatr*. 2010; 507-616. doi:10.1155/2010/507616.
 63. Lazas D.J., James W.D., Yancey K.B., Kikendall J.W., Wong R.K.H. Esophageal Stricture in a Patient with Epidermolysis Bullosa Acquisita: Endoscopic and Medical Management. *J Cutan Med Surg*. 1997; 1(1): 162–6.
 64. Lee C.W., Song K.H., Kim K.H. A case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa with esophageal stenosis treated with endoscopic bougienage. *J Dermatol*. 2002; 29(10): 628–632.
 65. Lee J., Shuker M., Brown-Whitehorn T., Cianferoni A., Gober L., Muir A.

- et al. Oral viscous budesonide can be successfully delivered through a variety of vehicles to treat eosinophilic esophagitis in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(4): 767-8. doi:10.1016/j.jaip.2016.02.005.
66. Malagelada J.R., Bazzoli F., Boeckxstaens G., De Looze D., Fried M., Kahrilas P., et al. World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia-global guidelines and cascades upd. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49(5): 370–378.
 67. Manfredi M.A. Endoscopic Management of Anastomotic Esophageal Strictures Secondary to Esophageal Atresia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2016; 26(1): 201–219.
 68. Mavili E., Amaral J., Healey A., Karsli C., Pope E., Connolly B. Percutaneous interventional radiology procedures in patients with epidermolysis bullosa: Modifications and challenges. *Am J Roentgenol.* 2010; 195(2): 468–475.
 69. McKenna K.E., Walsh M.Y., Bingham E.A. Epidermolysis bullosa in Northern Ireland. *Br J Dermatol.* 1992; 127(4): 318–321.
 70. Milne B., Rosales J.K. Anaesthesia for correction of oesophageal stricture in a patient with recessive epidermolysis bullosa dystrophica: Case report. *Can Anaesth Soc J.* 1980; 27(2): 169–171.
 71. Mortell A.E., Azizkhan R.G. Epidermolysis bullosa: Management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin.* 2010; 28(2): 311–8.
 72. Naehrlich L., Lang T., Schamberger U., Behrens R. Balloon dilation of an esophageal stenosis in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2006; 17(6): 477–479
 73. Nah S.A., Narayanaswamy B., Eaton S., De Coppi P., Kiely E.M., Curry J.I. et al. Gastrostomy insertion in children: percutaneous endoscopic or percutaneous image-guided? *J Pediatr Surg.* 2010; 45: 1153–8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.081.
 74. Okada T., Sasaki F., Shimizu H., Kato M., Nakagawa S., Sugihara T.,

- Kawashima K., Todo S. Effective esophageal balloon dilation for esophageal stenosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. 2006; *Eur J Pediatr Surg.* 16(2): 115–119.
75. Patel K., Wells J., Jones R., Browne F., Moss C., Parikh D. Use of a novel laparoscopic gastrostomy technique in children with severe epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(5): 621–3.
76. Patwardhan N., McHugh K., Drake D., Spitz L. Gastroenteric Fistula Complicating Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(4): 561–564.
77. Pawar S.V., Mohite A.R., Surude R.G., Rathi P.M., Nayak C.S. Epidermolysis bullosa acquisita associated with dysphagia and stricture of esophagus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82(6): 717-9.
78. Poincloux L., Rouquette O., Abergel A. Endoscopic treatment of benign esophageal strictures: a literature review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11(1): 53-64.
79. Seitz H.K., Egerer G., Sina R., Baldauf G., Hartschuh W., Anton-Lamprecht I. et al. Dilatation treatment of esophageal stenoses in young patients with recessive epidermolysis bullosa dystrophica. *Z Gastroenterol.* 1990; 28(1): 157–9.
80. Shimizu H. *Hiroshi Shimizu Shimizu's Textbook of Dermatology.* J.: Ltd Hokkaido University Press, 2007.
81. Spiliopoulos S., Sabharwal T., Krokidis M., Gkoutzios P., Mellerio J., Dourado R., Adam A. Fluoroscopically guided dilation of esophageal strictures in patients with dystrophic epidermolysis bullosa: Long-term results. *Am J Roentgenol.* 2012; 199(1): 208–212.
82. Stehr W., Farrell M.K., Lucky A.W., Johnson N.D., Racadio J.M., Azizkhan R.G. Non-endoscopic percutaneous gastrostomy placement in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Surg Int.* 2008; 24: 349–54. doi:10.1007/s00383-007-2100-x.
83. Thornton R.H., Heyman M.B., Wilson M.W., Zarrinpar A., Kerlan R.K.,

- LaBerge J.M. et al. Sharp recanalization of a short esophageal occluding stricture in a patient with epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64(6): 793–6.
84. Uitto J., Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: Genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet - Semin Med Genet.* 2004; 131: 61–74. doi:10.1002/ajmg.c.30035.
85. Vervloessem D., van Leersum F., Boer D., Hop W.C.J., Escher JC, Madern G.C. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in children is not a minor procedure: risk factors for major complications. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18(1): 93–7.
86. Vowinkel T., Laukoetter M., Mennigen R., Hahnenkamp K., Gottschalk A., Boschin M. et al. A two-step multidisciplinary approach to treat recurrent esophageal strictures in children with epidermolysis bullosa dystrophica. *Endoscopy.* 2015; 47(6): 541-4.
87. Wu J. Deep sedation with intravenous infusion of combined propofol and ketamine during dressing changes and whirlpool bath in patients with severe epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth.* 2007; 17(4): 592–6.
88. Zanini A., Guez S., Salera S., Farris G., Morandi A., Gentilino V. et al. Oral Viscous Budesonide as a First-Line Approach to Esophageal Stenosis in Epidermolysis Bullosa: an Open-Label Trial in Six Children. *Pediatr Drugs.* 2014; 16(5): 391–395.
89. Zidorio A.P.C., Dutra E.S., Castro L.C.G., Carvalho K.M.B. Effectiveness of Gastrostomy for Improving Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Epidermolysis Bullosa: A Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2017. doi: 10.1111/bjd.16139.

ПРИЛОЖЕНИЕ.

Расчет комплексного показателя нутритивного риска (Nutritional Compromise) у детей с буллезным эпидермолизом (до 18 мес.) Лингвистически адаптированная русскоязычная версия шкалы THINC

(Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [39, 81]

Таблица 11

Показатели	Оценка	Расчет комплексного показателя состояния питания
Масса тела и рост		
Вес при рождении, перцентиль	<ul style="list-style-type: none"> • >90 перцентили = 0 • 4 – 90 перцентиль = 5 • <4 перцентили = 10 	
Прибавка массы тела / потеря массы тела за последний месяц	<ul style="list-style-type: none"> • Около 100% ожидаемой прибавки массы = 0 • Нет данных или 50% ожидаемой прибавки массы = 5 • Отсутствие прибавки / потеря массы = 10 	
Рост при рождении, перцентиль	<p style="text-align: center;">> 90 перцентили=0 4-90 перцентиль <4 перцентили =10</p>	
Увеличение роста за последние 2-4 месяца	<ul style="list-style-type: none"> • Около 100% ожидаемой прибавки = 0 • Нет данных или 50% ожидаемой прибавки = 5 • Невозможно измерить (из-за состояния кожи)/ отсутствие прибавки = 10 	
Питание и симптомы со стороны органов пищеварения		
Питание в первые 4-6мес	<ul style="list-style-type: none"> • Исключительно грудное молоко = 0 • Грудное молоко (или сцеженное грудное молоко) в первые 1-4 недели = 0 • Смешанное вскармливание (грудное молоко и смесь) = 0 • Только смесь = 5 	
Питание на настоящий момент	<ul style="list-style-type: none"> • Стандартная смесь на основе коровьего молока= 0 • Специализированная высококалорийная смесь или смесь на основе гидролизата молочного белка= 5 • Пероральное питание (как постоянное) = 5 	
Специальные методы питания (до настоящего времени/ на настоящий момент)	<ul style="list-style-type: none"> • Пероральное через «Хаберман фидер» или зондовое = 10 • Сочетание вышеуказанных методов =10 	
Поражение ротовой полости / отказ от груди, бутылочки или кормления с ложки, /гастроэзофагеальный рефлюкс и/или	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • Иногда = 5 • Обычно /всегда = 10 	

применение препаратов		
Болезненная дефекация / запор / диарея / применение слабительных или размягчителей стула	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • Иногда = 5 • Обычно /всегда = 10 	
Дерматологические симптомы		
Площадь поражения кожи*	<ul style="list-style-type: none"> • нет = 0 • 1 – 30% = 5 • >30% = 10 	
Площадь инфицированных участков кожи*	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • 1-30% =5 • >30% = 10 	
Общее число	Максимальное значение=100	
Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания		
<p>0-25 –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 3 - 6 месяца</p> <p>26 - 50 - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 1- 3 месяцев.</p> <p>51 - 75 –тяжелая степень, все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующих специалистов. Может потребоваться госпитализации для более интенсивного обследования (наблюдения). Повторное обследование через 1 мес.</p> <p>76 - 100 - очень высокая степень нарушений - госпитализация. Все параметры, превышающие 0 требуют привлечения соответствующих специалистов.</p>		

*- Использование специальной сетки (см. ниже)

Рекомендации по приблизительному расчету площади пораженной кожи (% от площади поверхности тела (ППТ))

Имя _____ Номер истории _____ Дата _____

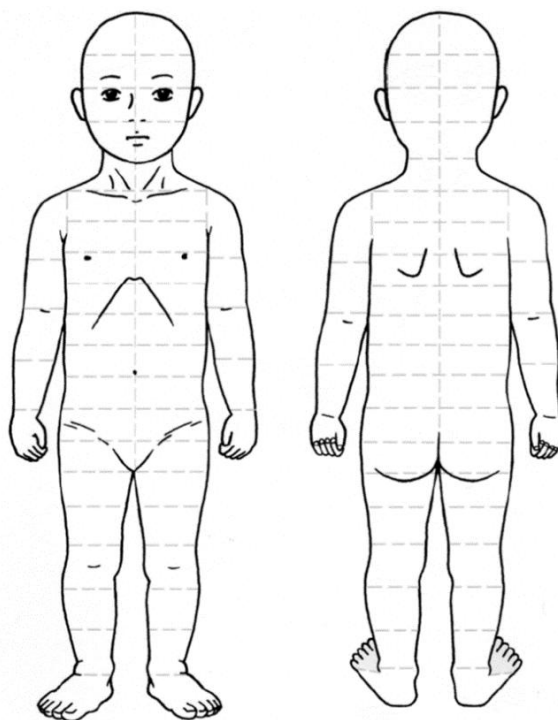
Инструкция:

- Заштриховать пораженные участки, используя дополнительный цвет для инфицированных зон.
- Каждая ячейка соответствует 1% от площади поверхности всего тела.
- Ячейку принять за 1%, если поле закрашено на четверть или более.

Таблица 12

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела (ППТ)

	Общая площадь пораженной кожи (% от ППТ)	Площадь инфицированных участков кожи (% от ППТ)
Передняя поверхность		
Задняя поверхность		
Всего		



Расчет комплексного показателя недостаточности питания и нарушения процессов пищеварения (Nutritional Compromise) у детей с буллезным эпидермолизом (старше 18 мес.)

Лингвистически адаптированная русскоязычная версия шкалы THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise) [1]

Таблица 13

Показатели	Оценка	Расчет комплексного показателя состояния питания
Масса тела и рост		
Масса тела в кг, перцентиль	<ul style="list-style-type: none"> • >90 перцентили = 0 • 4 – 90 перцентиль = 5 • < 4 перцентили = 10 	
Рост, в см, перцентиль Сумма центильных коридоров, превышающих центиль массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • < 1 = 0 • 1 – 2 = 5 • 2 = 10 	
Приблизительное увеличение массы тела / потеря массы тела в последние 6 мес.	<ul style="list-style-type: none"> • 75-100% от ожидаемого = 0 • ~25-75% от ожидаемого = 5 • >25% или нежелательная потеря массы = 10 • При наличии избыточной массы - 0 	
Симптомы/состояние органов пищеварения		
Сращение языка*	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • Умеренное сращение языка = 5 • Тяжелое сращение языка = 10 	
Дисфагия /протертая диета/ Лечение (антирефлюксная терапия)/или	<ul style="list-style-type: none"> • Очень редко/никогда = 0 • Иногда = 5 	

избыточная слизь/мокрота	<ul style="list-style-type: none"> • Часто/всегда = 10 	
Болезненная дефекация / запор Ректальное кровотечение/ диарея использование слабительных пр. чрезмерное вздутие/метеоризм / Элиминационная диета (исключение коровьего молока, пшеницы, др.)	<ul style="list-style-type: none"> • Никогда = 0 • Иногда = 5 • Часто/всегда = 10 	
Гастростома	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • Да = 5 	
Дерматологические симптомы/состояние кожи		
Площадь поражения кожи**	<ul style="list-style-type: none"> • нет = 0 • 1 – 10% = 5 • 11 – 30% = 10 • 31 – 50% = 15 • > 50% = 20 	
Площадь инфицированных участков кожи**	<ul style="list-style-type: none"> • Нет = 0 • <25% = 5 • 26 – 50% = 10 • > 50% = 15 	
Общее число	Максимальное значение=100	
Рекомендации на основании комплексной оценки состояния питания		
<p>0-25 –легкая степень нарушения питания - наблюдение специалистов в течение в 9 - 12 месяца</p> <p>30 - 50 - умеренная степень, все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *) требуют привлечения соответствующего специалиста каждые 4 - 6 месяцев.</p> <p>55 - 75 –тяжелая степень, все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *) требуют привлечения соответствующих специалистов. Может потребоваться госпитализации для более интенсивного исследования (наблюдения). Повторное обследование через 3 мес.</p> <p>80 - 100 - очень высокая степень нарушений (и связанного с ними риска) - госпитализация, все параметры, превышающие 0 (за исключением отмеченного *) требуют привлечения соответствующих специалистов.</p>		

**-Использование специальной сетки (см. ниже)

Рекомендации по приблизительному расчету площади пораженной кожи (% от площади поверхности тела (ППТ))

Имя _____ Номер
истории _____ Дата _____

Инструкция:

- Заштриховать пораженные участки, используя дополнительный цвет для инфицированных зон.
- Каждая ячейка соответствует 1% от площади поверхности всего тела.
- Ячейку принять за 1%, если поле закрашено на четверть или более.

Определение процента поражений кожи от площади поверхности тела
(ППТ)

Таблица 14

	Общая площадь пораженной кожи (% от ППТ)	Площадь инфицированных участков кожи (% от ППТ)
Передняя поверхность		
Задняя поверхность		
Всего		

