

На правах рукописи

ТУПЫЛЕНКО АРТЕМ ВИКТОРОВИЧ

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

14.01.19 - Детская хирургия

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Лохматов Максим Михайлович
Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, заведующий отделом торакальной и абдоминальной хирургии НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Батаев Саидхасан Магомедович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Горланов Игорь Александрович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

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 (Fine J.D., 2009). Такое состояние обусловлено наличием различных мутаций в генах, которые кодируют синтез белков, входящих в структурный каркас кожи (Kau M., Wylie K., 2002). Различают простой, пограничный, дистрофический БЭ и синдром Киндлер. Кроме того, выделяют более 30 подтипов болезни. (J.D. Fine et al. 2014).

Согласно данным Национального регистра БЭ (National Epidermolysis Bullosa Registry, NEBR, США), распространенность заболевания составляет 1,1 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 2,0 случая на 100 тыс. живых новорожденных (Fine J.D. et al., 2016).

При дистрофической форме БЭ (мутация в гене COL7A) в базальной мембране эпителия пищевода присутствует дефектный коллаген VII типа, и минимальная травма слизистой оболочки ведет к образованию дефектов стенки пищевода (пузырей и эрозий), хроническому воспалительному процессу слизистой оболочки, с последующим формированием рубцовой стриктуры (Inal M. et al., 2002). Клинически это проявляется симптомами дисфагии (более чем в 76% случаев)(Guerra-Leal et al., 2016).

Стриктуры пищевода препятствуют нормальному питанию, что негативно сказывается на общем состоянии ребенка и его нутритивном статусе. Методом выбора при лечении данного осложнения является баллонная дилатация (БД). Однако, несмотря на эффективность методики, описаны случаи рестенозирования, что требует более комплексного подхода в лечении и разработке мер профилактики.

Степень разработанности темы

Вопрос реканализации пищевода у пациентов с буллезным эпидермолизом берет свое начало с внутрипросветного бужирования пищевода (Bauer E.A., 1981; Milne B., Rosales J., 1980). 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 (Spiliopoulos S., et al. 2012). Были предприняты попытки разработки мер профилактики возникновения рецидива. Эффективность системных глюкокортикостероидов оказалась сомнительна, обладая большим количеством побочных эффектов (Dohil R. et al., 2011). На небольшой выборке пациентов с коротким периодом наблюдения показало свою эффективность применение топических глюкокортикостероидов, увеличивая период ремиссии (Dohil R., 2011; Zanini A. et al., 2014).

Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема малоинвазивного лечения стриктур пищевода изучена недостаточно, в связи с редкой встречаемостью самого заболевания, небольшой выборкой 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 индекса стриктуры), 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. Баллонная дилатация 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 конференции "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, формирование необходимых баз данных, общение с пациентами и их законными представителями, непосредственное участие в проведении БД, а также статистическую обработку полученных результатов, их публикацию и обсуждение на научных конгрессах.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в отделении эндоскопических исследований (заведующий – д.м.н. М.М. Лохматов) федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор А.П. Фисенко).

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР.

Проведение всех исследований было одобрено локальным независимым этическим комитетом в индивидуальном порядке. Подписывалось информированное согласие пациентов и их законных представителей.

Дизайн исследования - сплошное прямое ретро- и проспективное исследование. Всего в исследование включено 50 детей (рис.1). Руководствуясь правилами и принципами рандомизации в интересах достижения цели и выполнения задач исследования, сформулированных в работе, сформированы две группы пациентов со стриктурой пищевода различной этиологии. В I группу вошли дети с дистрофической формой врожденного БЭ (N=40), сопровождающийся стриктурой пищевода на фоне симптомов дисфагии II-IV степени. Далее дети с БЭ разделялись на 2 подгруппы по 20 детей (IA и IB). Лечение пациентов подгруппы IA проводилось методом БД, а пациентам подгруппы IB – наряду с БД 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 БД, а также эффективность, применяемого будесонида.

Также, в интересах выяснения роли назначения будесонида пациентам при БЭ, и эффективности метода эндоскопической БД у пациентов с сужением пищевода после хирургического вмешательства, сформирована II группа пациентов, лечение которых осуществлялось только с помощью БД. В

группу включено 10 детей, с симптомами дисфагии III-IV степени и стриктурой пищевода, после лапароскопической коррекции атрезии пищевода с трахеопищеводным свищем.

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.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

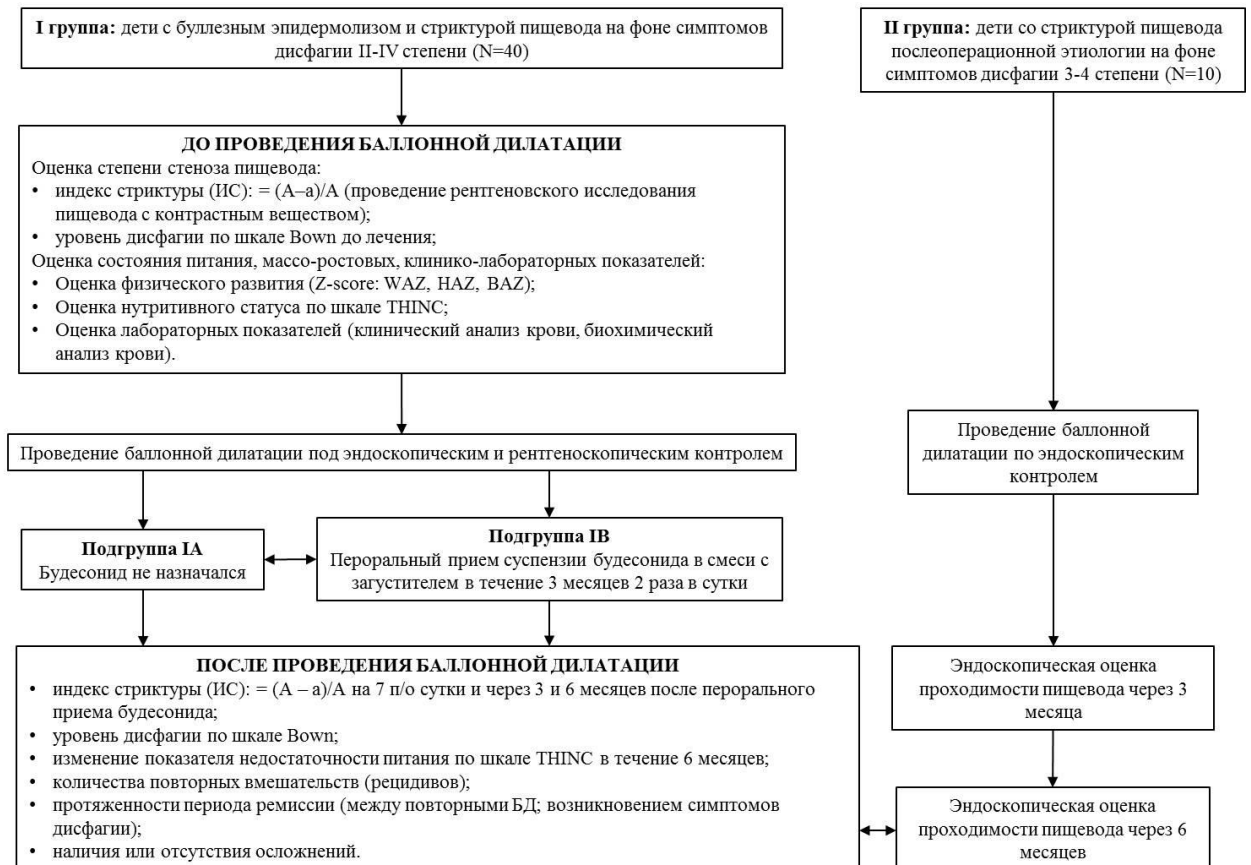


Рисунок 1. Дизайн исследования

Общеклиническое обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови.

Антропометрические показатели: для оценки данных антропометрических показателей применялась модель Z-score. 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 (Макарова С.В., 2016). Расчет

антропометрических показателей осуществлялся на компьютерной программе «ANTHRO Plus».

Нутритивный статус: расчет комплексного показателя нутритивного риска по лингвистически адаптированной русскоязычной версии анкеты **THINC (Tool to Help Identify Nutritional Compromise)**, рекомендованной для пациентов с врожденным БЭ. Данная анкета включает три основные группы критериев, оценивающих состояние ребенка: антропометрические показатели, признаки нарушений со стороны органов пищеварения, дерматологические симптомы.

Диагностика стриктур пищевода: у пациентов I группы - **рентгеноскопическое исследование** пищевода с использованием водорастворимого контрастного вещества на основе йода. Пациентам II группы - **эндоскопическое исследование**. Оба метода позволяли верифицировать наличие сужения в просвете пищевода, затрудняющее прохождение пищи, и позволяли получить характеристики сужения для определения дальнейшей тактики лечения.

У пациентов I группы степень выраженности стеноза оценивалась путем измерения **индекса стриктуры (ИС)**, который рассчитывался по формуле: $ИС (ИС) = (A-a)/A$, где A – 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 $ИС \geq 0,5$. У пациентов II группы на основании эндоскопической классификации.

Во время проведения БД **рентгеноскопический контроль** выполнялся цифровой ангиографической системой, осуществляющий флюороскопический контроль процедур в режиме реального времени, с возможностью серийной съемки, при минимальной лучевой нагрузке.

Эффективность проведенной БД осуществлялась по избранным нами критериям, приведенным в таблице 1.

Таблица 1. Критерии эффективности

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 $\geq 0,5$.

Статистический 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.

Математико-статистический анализ включал: 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: 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».

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

Показания представлены по степени их значимости. Проведение БД требуется при наличии хотя бы 1 из них: $ИС \geq 0,5$; $ИС \leq 0,5$, и наличие любой степени нутритивного риска по шкале THINC; дисфагия II-IV степени при любом показателе ИС и THINC.

Противопоказанием является: декомпенсированный стеноз пищевода (отсутствие просвета в суженном участке).

Алгоритм проведения БД стриктур пищевода

У пациентов с БЭ БД выполнялась в условиях операционной, оборудованной рентгеноскопической аппаратурой, под ингаляционным масочным наркозом на самостоятельном дыхании.

Исходя из того, 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. 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 инсуффляции. Рентгенография использовалась для выполнения обзорных и контрольных рентгенограмм до и после проведения БД, 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 использовались: неадгезивная губчатая повязка и увлажняющие гели на основе поливинокса.

Размер загубника определялся с учетом степени выраженности микростомии, возраста и физического развития ребенка. В случае если самый маленький размер загубника не подходил для атравматичного введения его в

ротовую полость, использовался шприц на 10 или 20 мл, который обрезался на 2/3 длины от концевой части, и также оборачивался губчатой повязкой.

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

Далее манипуляция проводилась поэтапно путем выполнения следующих действий:

Этап №1: через эндоскопическую маску или специальный гибкий Г-образный переходник вводился смазанный электродным эндоскоп наименьшего диаметра с целью визуализации верхнего пищеводного сфинктера или зоны сужения (если удавалось без усилия преодолеть эндоскопом верхний пищеводный сфинктер).

Этап №2: через рабочий канал эндоскопа под рентгеноскопическим контролем проводилась струна-проводник 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. Подбор баллонного катетера нужного диаметра осуществлялся с учетом возрастных особенностей диаметра пищевода ребенка и выраженности стенозированного участка. Обязательным условием явилось наличие рентгеноконтрастных меток на баллоне, ориентировка на которые позволяла расположить его в зоне интереса. Перед использованием баллонного дилататора производилось смазывание баллона преднизолоновой мазью. 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 при помощи нагнетающего

устройства, позволяющего контролировать и дозированно увеличивать давление в баллоне. С началом расправления «тали» стриктуры увеличение давления в баллоне прекращалось: обычно давления в 1–4 атмосферы было достаточно для полного расправления «тали» стриктуры (рис.2).

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.

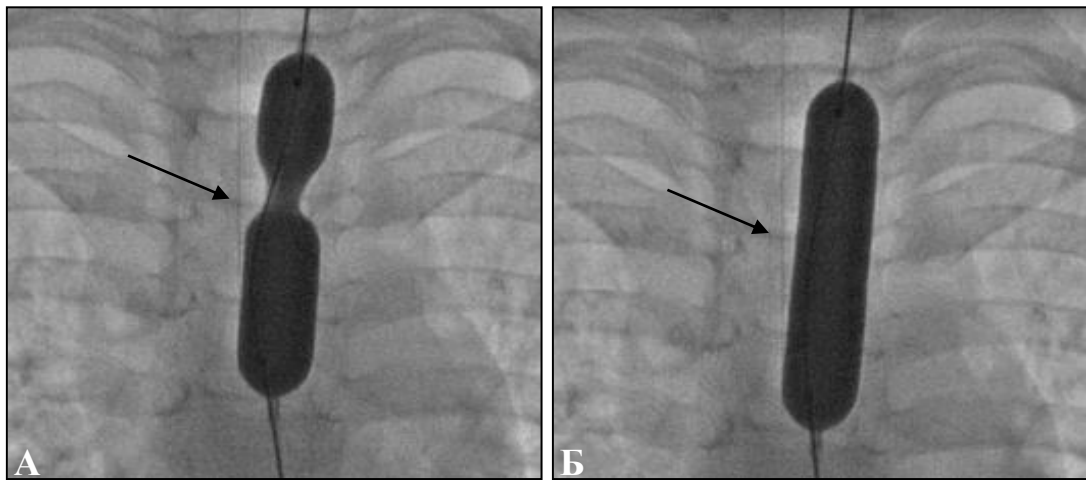


Рис.2. Рентгеноскопия пациентки Н., 7 лет: наполнение баллона (А) и расправление «тали» стриктуры (Б).

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

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 БД 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 поливинокса (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 IV после проведения БД 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.

БД стриктур пищевода послеоперационной этиологии выполнялись под общим обезболиванием на территории отделения эндоскопических исследований. БД выполнялась под эндоскопической визуализацией по стандартной общепринятой методике. Количество сеансов БД определялось индивидуально.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования

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

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 БД (рис. 3) распределение пациентов во всех обследованных группах по уровню выраженности дисфагии изменилось радикально и статистически значимо ($p < 0,001$). У большинства пациентов с БЭ (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.3).

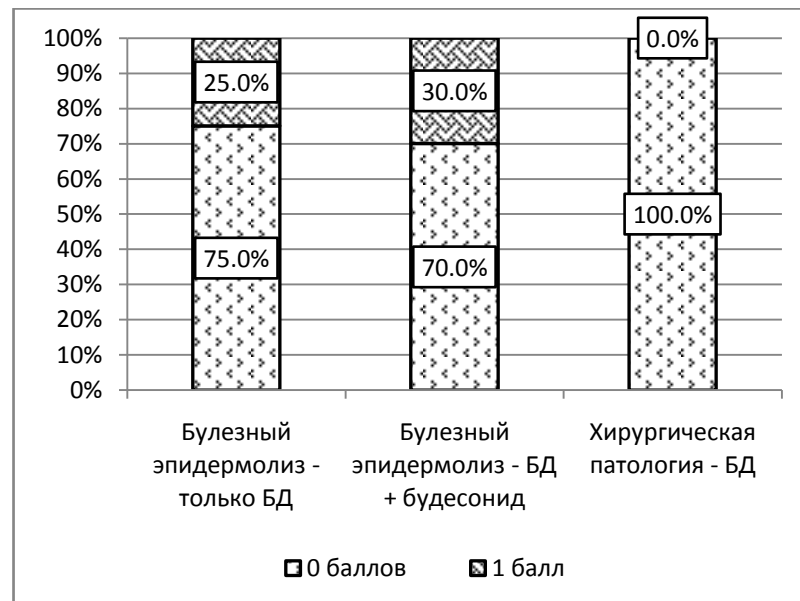


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах сразу после лечения ($\chi^2=3,7$, $p=0,16$).

Через 3 месяца после проведенного лечения ситуация поменялась радикально (рис. 4). У пациентов, получивших курс будесонида наряду с БД, как и у пациентов с послеоперационным сужением пищевода в 100% случаев дисфагия оценена в 0 баллов. Пациенты с БЭ, перенесшие только БД, 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 БД у пациентов с БЭ, а также о высокой эффективности и достаточности БД у пациентов с постоперационной стриктурой пищевода.

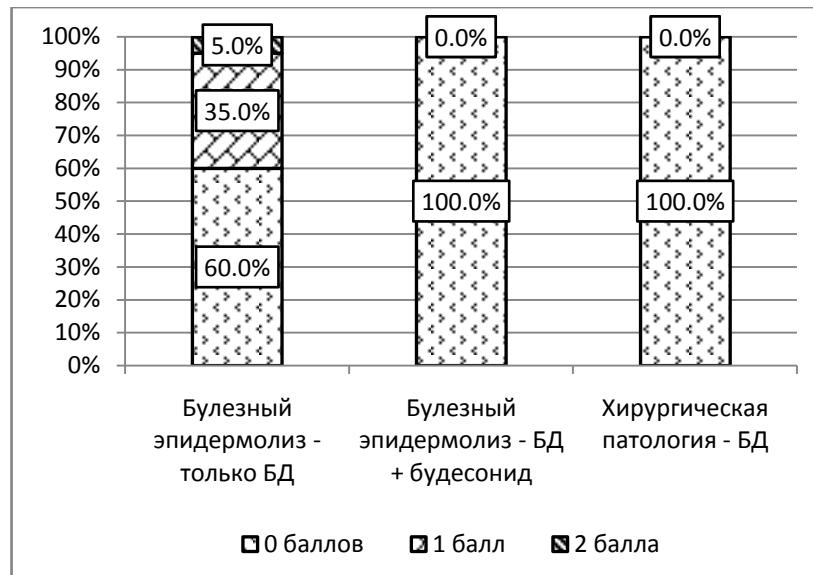


Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от уровня дисфагии (в баллах) в обследованных группах через 3 месяца после лечения ($\chi^2=13,3$, $p=0,006$).

Через 6 месяцев структура бальной оценки пациентов в обследованных группах по сравнению со структурой, выявленной через 3 месяца, радикально не изменилась, подтверждая достоверно значимое влияние будесонида на результаты лечения стриктуры пищевода у пациентов БЭ, а также свидетельствуя о высокой эффективности БД при лечении послеоперационных стриктур пищевода.

Значения ИС у пациентов с БЭ обеих групп до лечения (рис.5) оказалось равным ($0,74\pm 0,02$) и статистически значимых различий не продемонстрировало. Сразу после лечения, ИС в обеих группах достоверно ($p<0,001$) снизился и составил $0,19\pm 0,02$ в подгруппе IA, $0,22\pm 0,02$ в подгруппе IB. Статистически значимых различий значений ИС в группах не выявлено.

Через 3 месяца уровень значений ИС в группе только с БД 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 ИС в группе только с БД сохранилась, и показатель достиг значения $0,26\pm 0,02$. За это время в группе с

будесонидом показатель ИС продолжал снижаться до значения $0,09 \pm 0,02$, демонстрируя положительную и значимую эффективность перорального приема будесонида.

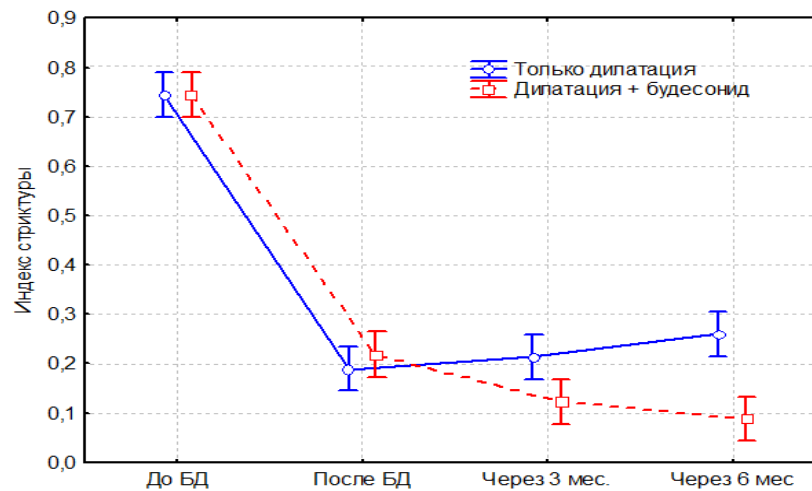


Рис.5. Значения ИС до лечения и его динамика в послеоперационном периоде.

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

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 БД диаметр стриктуры статистически достоверно ($p < 0,001$) увеличился в обеих группах. В группе пациентов, пролеченных только с помощью БД, с $2,8 \pm 0,3$ мм до $9,0 \pm 0,3$ мм. В группе пациентов, пролеченных только с помощью БД 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 ($p > 0,05$).

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

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.6). При этом после лечения его значение в группе, пролеченных только методом БД 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.

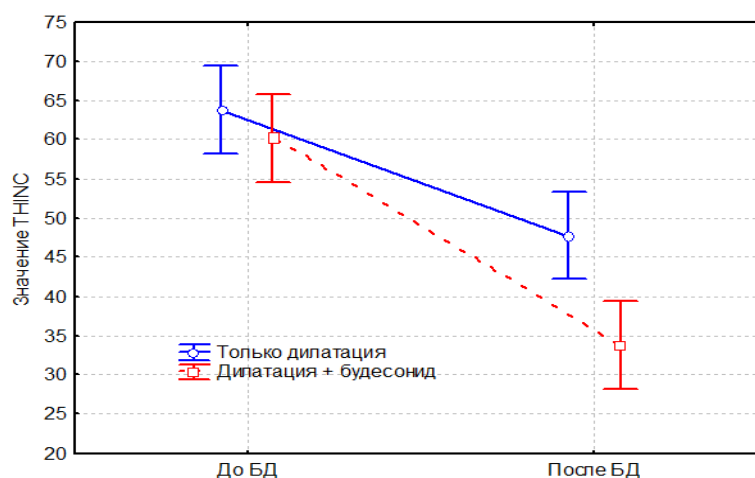


Рис. 6. Динамическая характеристика значений THINC в результате проведенного лечения.

Нами также изучены отдаленные результаты лечения. В качестве критерия оценки определена частота развития рецидивов. Результаты изучения этого вопроса приведены на рисунке 7, которые свидетельствуют о 100% эффективности БД 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 БЭ с помощью БД и будесонида рецидивы наблюдались в 5,0% случаев, а при лечении только посредством БД в 30,0%. Частота развития рецидивов достоверно ($\chi^2=7,2$, $p=0,02$) связана как с характером патологии, так и избранным методом лечения.

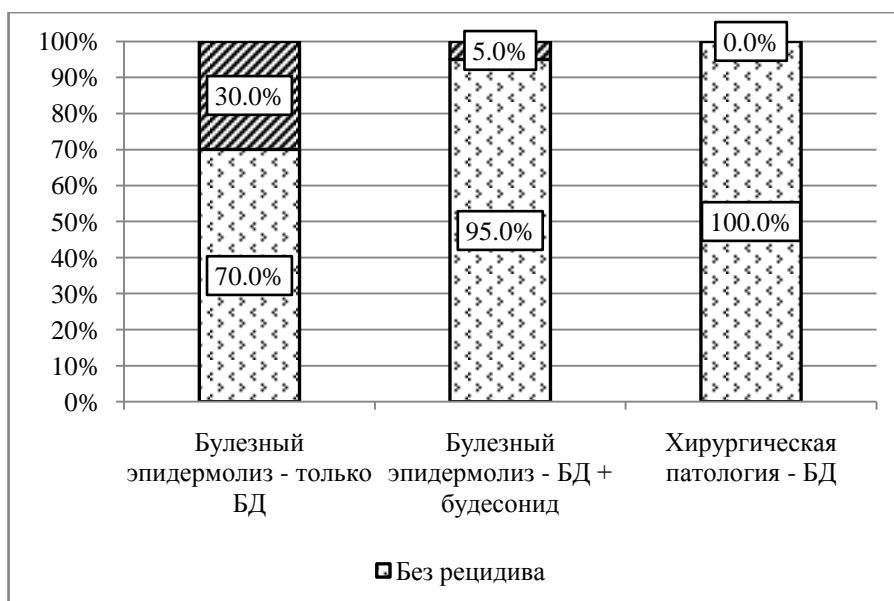


Рис. 7. Частота развития рецидива в обследованных группах пациентов в отдаленном периоде ($\chi^2=7,2$, $p=0,02$).

Согласно избранными нами критериями оценки эффективности проведенного лечения хороший результат у пациентов с БЭ 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.

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.

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 баллонной 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Филинов И.В., Максимова С.А., Епишев Р.В., Суркова И.А., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И. Баллонная дилатация стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом: описание серии случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(1): 49–54. DOI: 10.15690/pf.v14i1.1701
2. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Круглова Л.С., Суркова И.А. Профилактика рестенозирования стриктур пищевода, после проведенной баллонной дилатации, у детей при буллезном эпидермолизе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018; 1: 70-75.
3. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Олдаковский В.И. Современные методы лечения стриктур пищевода у детей при БЭ. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(1): 54-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-54-61>.
4. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Петров Е.И., Суркова И.А., Максимова С.А. Рентген-ассистированная баллонная дилатация в лечении стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом. *Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ, 2017.*

5. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Петров Е.И., Олдаковский В.И., Будкина Т.Н., Максимова С.А. *Баллонная дилатация как метод хирургического лечения стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом. Материалы XVIII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 2017.*
6. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Олдаковский В.И., Ибрагимов С.И. *Профилактика рестенозирования стриктур пищевода после проведенной баллонной дилатации у детей при буллезном эпидермолизе. Материалы XX Конгресса педиатров России с международным участием, 2018.*
7. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Петров Е.И., Максимова С.А. *Внутрипросветное лечение стриктур пищевода у детей при буллезном эпидермолизе. Материалы XX Конгресса педиатров России с международным участием, 2018.*
8. Тупыленко А.В., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Дьяконова Е.Ю., Петров Е.И., Суркова И.А. *Баллонная дилатация как метод хирургического лечения стриктур пищевода у детей с буллезным эпидермолизом. Материалы 8 научно-практической конференции: Возможности эндоскопии в практике гастроэнтеролога, хирурга, онколога, педиатра, 2017.*
9. Tupylenko A.V., Lokhmatov M.M., Murashkin N.N., Dyakonova E.Y., Petrov E.I., Oldakovsky V.I., Budkina T.N., Maksimova S.A. Balloon dilatation as a surgical method in treatment esophageal strictures in children with epidermolysis bullosa. *Archives of Disease in Childhood.* 2017; 102 (2): 27.
10. Tupylenko A.V., Lokhmatov M.M., Murashkin N.N., Diakonova E.Y., Oldakovskii V.I., Maksimova S.A., Petrov E.I., Surkova I.A. Intraluminal treatment of esophageal stenosis in children with epidermolysis bullosa. *Surgery, Gastroenterology and Oncology.* 2018; 23(1): 217-228.

Список сокращений

БЭ – буллезный эпидермолиз.

БД – баллонная дилатация.

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз.

ИС – индекс стриктуры.

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

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.