

На правах рукописи

Алексеев Владимир Александрович

**УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
АХАЛАЗИИ КАРДИИ II–III СТАДИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кошель Андрей Петрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии им.
А.В. Вишневского» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, руководитель отделения
хирургии пищевода и желудка центра
абдоминальной хирургии

Ручкин Дмитрий Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
заведующий кафедрой хирургии
факультета усовершенствования
врачей

Анищенко Владимир Владимирович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и разработанность темы исследования

Ахалазия кардии (АК) – идиопатическое нервно-мышечное заболевание, проявляющееся функциональным нарушением проходимости кардии вследствие дискоординации между глотком, рефлекторным раскрытием нижнего пищеводного сфинктера (НПС), двигательной и тонической активностью гладкой мускулатуры пищевода [Иванцов-Грига И.С., 2016; Marano L. et al., 2016; Sato H. et al., 2018].

Частота встречаемости АК по отношению к другим заболеваниям пищевода составляет от 3 до 20%. [Чикинев Ю.В. и др., 2010; Tebaibia A. et al., 2016; Yano F. et al., 2017; Jha L.K. et al., 2018].

Общепринятые методы лечения АК имеют ряд недостатков и осложнений. Так, консервативное лечение эффективно только на ранних (I–II) стадиях заболевания [Стяжкина С.Н. и др., 2017; Ramchandani M. et al., 2018].

Баллонная кардиодилатация получила признание в связи со своей простотой, доступностью и удовлетворительными результатами лечения. Однако в среднем через 7–8 мес у 12,5–70,0% больных наступает рецидив заболевания [Кукош М.В. и др., 2011; Sami S.S. et al., 2018].

Простым и достаточно эффективным методом является эндоскопическое интерсфинктерное введение ботулотоксина А, но его эффект еще менее продолжительный [Кукош М.В. и др., 2011; Luján-Sanchis Marisol et al., 2015].

Альтернативой лапароскопической кардиомиотомии может стать метод пероральной эндоскопической миотомии, однако эта процедура довольно сложна, что ограничивает ее применение [Chandrasekhara V. et al., 2015; Galvani C., 2017].

Из хирургических способов лечения наибольшую популярность получили различные модификации операции Геллера. Хорошие отдаленные результаты достигаются в 50–93% случаев [Бурмистров М.В. и др., 2016; Тозлиян Е.В. и др., 2016; Crespin O.M. et al., 2017; Valverde A. et al., 2018].

Рецидив дисфагии в отдаленные сроки возникает у 3–50% больных, а в 9–14% случаев отмечается полное отсутствие эффекта от проведенного хирургического лечения [Torresan F., 2015; Бурмистров М.В. и др., 2016; Tsuboi K. et al., 2016].

Серьезным недостатком кардиомиотомии является возникновение желудочно-пищеводного рефлюкса. Частота этого осложнения, по данным различных авторов, составляет от 14 до 52% [Павлов М.В. и др., 2016; Анищенко В.В. и др., 2017; Kahrilas P.J. et al., 2017; Valverde A. et al., 2018].

В настоящее время продолжается поиск новых методов лечения ахалазии кардии. Однако для их эффективной разработки необходима максимально достоверная экспериментальная модель заболевания, сходная по своим морфологическим и клиническим признакам с «исходной» нозологией. Описано мало способов моделирования данного заболевания.

А. Etzel (1942) лигировал пищевод собаки у места перехода в желудок. К. Alnor (1956) охлаждал кардиальный отдел желудка у собак струей

углекислоты или сухим льдом. Н. Corelli и соавт. (1957) оказывали механическое воздействие на эзофагокардиальную область пищевода. F. Kobler и соавт. (1958) заражали собак культурой трипаномы Круса. С.А. Шалимов и соавт. (1989) накладывали пластмассовое кольцо на пищевод в области кардиоэзофагеального перехода у 6–8-месячных щенков. Данные методы требуют значительных финансовых затрат. Кроме того, период времени до формирования сужения кардии составляет от 3 мес до нескольких лет.

А.Г. Сабиров и соавт. в 2009 г. предложили воздействовать на кардиальный отдел желудка аппликациями раствора нейротоксина. Недостатком этого способа являются длительность оперативного вмешательства и сохранение опасности попадания нейротоксина на окружающие ткани, что может вызвать повреждение их нервных сплетений, а также интоксикацию организма животного и летальный исход, которые обусловлены высокой абсорбирующей способностью брюшины.

Таким образом, методы лечения ахалазии кардии малоэффективны и не могут предотвратить рецидив заболевания. Кроме того, они могут вызывать опасные осложнения, ставящие под угрозу качество жизни больного и его жизнь. Для эффективной разработки методов лечения АК требуется наличие достоверной модели заболевания, в связи с чем разработка новых методов диагностики и лечения ахалазии кардии, а также моделирования рассматриваемой патологии является по-прежнему актуальной проблемой.

Цель исследования: улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения ахалазии кардии II–III стадии путем экспериментальной разработки и внедрения в клинику нового способа хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Разработать в эксперименте методику моделирования ахалазии кардии.
2. Разработать способ объективного определения границы патологического процесса.
3. Разработать в эксперименте и внедрить в практику новый способ оперативного лечения ахалазии кардии путем демускуляризации пораженного сегмента пищевода и формирования арефлюксного механизма в области кардиоэзофагеального перехода. Определить показания и противопоказания к ее применению.
4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты операции в плане влияния ее на секреторную, моторную и эвакуаторную функции пищевода и желудка, а также на качество жизни пациентов.

Научная новизна

Впервые в эксперименте разработана оригинальная методика моделирования ахалазии кардии (Патент РФ № 2524193 от 02.06.2014).

Впервые на основании инструментальных и морфологических исследований обоснован способ достоверного определения границы патологического процесса с целью выполнения демускуляризации пищевода в пределах неизмененных тканей без широкого иссечения мышечной оболочки, что обеспечивает не только оптимальную длину пищевода, необходимую для

создания антирефлюксного механизма, но и служит надежной профилактикой развития рецидива заболевания.

Впервые разработан в эксперименте и внедрен в клинику новый способ оперативного лечения ахалазии кардии II–III стадии, включающий демускуляризацию пораженного сегмента пищевода и формирование арефлюксного механизма в области кардиоэзофагеального перехода (Патент РФ № 2489970 от 20.08.2013).

На основании изучения влияния разработанной операции на секреторную, моторную и эвакуаторную функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в раннем и отдаленном послеоперационных периодах, а также качества жизни пациентов доказано, что предлагаемый способ хирургического лечения является эффективным и радикальным методом лечения ахалазии кардии II–III стадии и позволяет значительно уменьшить число послеоперационных осложнений в виде рефлюкс-эзофагита, пептических стриктур пищевода и рецидива основного заболевания и тем самым повысить качество жизни больных, оперированных по поводу данной патологии.

Практическая значимость

Разработанный способ моделирования ахалазии кардии прост в применении, не требует сложного оборудования, специального хирургического инструментария, что делает его доступным для широкого применения. Сведена к минимуму вероятность осложнений, вызванных попаданием реагента на окружающие ткани; небольшая длительность оперативного вмешательства позволяет уменьшить количество анестетика и миорелаксанта, что в свою очередь ведет к снижению летальности на фоне передозировки.

Разработанный способ хирургического лечения ахалазии кардии дает возможность выполнить демускуляризацию в пределах неизмененных тканей за счет достоверного определения границы патологического процесса, что обеспечивает не только сохранение оптимальной длины пищевода, необходимой для создания антирефлюксного механизма, но и позволяет уменьшить вероятность послеоперационных осложнений в виде рефлюкс-эзофагита, пептических стриктур, а также является надежной профилактикой развития рецидива основного заболевания.

Методология и методы исследования

Научные положения диссертации, выводы и рекомендации основаны на результатах экспериментальной работы, выполненной в два этапа: моделирование ахалазии кардии на 14 крысах линии Вистар и отработка методики демускуляризации пищевода на 6 кроликах породы Шиншила. Клиническая часть исследования описана на основании данных 21 пациента с диагнозом ахалазии кардии II и III стадии, которым в предоперационном периоде, а также в раннем, ближайшем и отдаленном периодах выполнялся обширный объем инструментальных методов исследования (рентгеноскопия пищевода, эзофагогастродуоденоскопия, эндоскопическая и трансабдоминальная ультрасонография, эзофагеальная манометрия и рН-метрия) с оценкой качества жизни посредством неспецифического опросника

SF-36. Все этапы исследования выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обработан с использованием стандартных методов описательной статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Интрамуральное введение 0,02%-го раствора бензалкония хлорида в область кардиального сфинктера вызывает повреждения нервных ганглиев ауэрбахова сплетения абдоминального отдела пищевода, позволяя получить морфологический субстрат ахалазии кардии, не оказывая системного действия на организм.

2. Использование результатов дооперационной эзофагеальной манометрии позволяет четко визуализировать границы патологического очага и выполнить демускуляризацию в пределах неизмененных тканей, что обеспечивает оптимальную длину пищевода, необходимую для создания антирефлюксного механизма.

3. Сформированный клапан кардии сохраняет свою тканевую структуру в различные сроки после операции, не препятствует прохождению пищевых масс в желудок и в комплексе с реконструированным углом Гиса надежно предотвращает рефлюкс желудочного содержимого и желчи в пищевод с развитием в нем рефлюкс-эзофагита.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Достоверность полученных при проведении исследования научных положений подтверждается достаточным объемом экспериментального и клинического материала, использованием современных объективных методов исследований, статистической обработкой полученных данных с использованием принципов доказательной медицины.

Основные положения диссертации обсуждены на 7-й Научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной памяти академика Л.В. Полуэктова» (Омск, 2013), 8-й Научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной памяти академика Л.В. Полуэктова» (Омск, 2014), заседании Томского областного общества хирургов (Томск, 2016), V Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2016), VI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2017), VII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии» (Томск, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 патента РФ на изобретение («Способ моделирования ахалазии кардии», № 2524193 от 02.06.2014; «Способ хирургического лечения ахалазии кардии II–III степени» № 2489970 от 20.08.2013); 5 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том

числе в 2 журналах, входящих в список Scopus, и в 1 журнале, входящем в список Web of Science.

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 178 страницах машинописного текста, содержит 71 рисунок и 16 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 213 литературных источников, из которых 57 отечественных авторов и 156 – зарубежных.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие во всех этапах научной работы: подготовка плана, программы и задач исследования, разработка дизайна исследования, проведение аналитического обзора литературы. Автор предложил усовершенствованный способ моделирования ахалазии кардии. Самостоятельно проводил экспериментальные исследования на лабораторных животных и забор материала для гистологического исследования. Автором проведена интерпретация результатов гистологического исследования. На клиническом этапе работы автор вел в качестве лечащего врача большую часть пациентов, участвовал в операциях в качестве первого ассистента, составил базу данных прооперированных пациентов, проанализировал истории болезни, организовал сбор и статистическую обработку материала. Автором лично проведено обобщение полученных результатов, подготовка материалов для публикации и практического внедрения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика экспериментального материала

Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории биологических моделей ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Проведение всех экспериментов и выведение животных из опыта выполнялось согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987), Федеральному Закону РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997, а также правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

При разработке экспериментальной модели ахалазии кардии за основу была взята работа А.Г. Сабирова и соавт. «Морфофункциональный анализ экспериментальной модели ахалазии пищевода у крыс» (2010).

Создание экспериментальной модели осуществлялось на белых крысах линии Вистар массой тела 150–200 г.

Животным основной группы ($n = 6$) инсулиновым шприцом в область кардиоэзофагеального перехода под золетилловым наркозом интрамурально вводили 0,02%-й раствор бензалкония хлорида объемом 0,2–0,3 мл в 4 точки: на 3, 6, 9 и 12 часах.

В группе сравнения ($n = 6$) нейротоксин в концентрации 0,2% наносили на стенку пищеводно-желудочного перехода путем аппликации по А.Г. Сабирову.

Контрольная группа состояла из 2 животных, которым выполняли только лапаротомию.

Животных основной группы и группы сравнения для забора гистологического материала выводили из эксперимента на 3, 10, 30, 60-е сутки после первичного вмешательства. Крыс контрольной группы выводили из эксперимента на 60-е сутки.

После введения анестетика выполняли релапаротомию, визуально оценивали состояние верхнего этажа брюшной полости, затем извлекали органокомплекс, включающий в себя желудок, кардиоэзофагеальный переход и нижнюю треть пищевода. Фрагменты ткани фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Материал проводили по стандартной методике и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование выполняли с помощью светового микроскопа «Axio Lab.A1» фирмы Karl Zeiss (Германия).

В препаратах из зоны пищеводно-желудочного перехода оценивали состояние выстилающего эпителия, наличие и выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки, наличие и выраженность межэпителиальной лимфоидной инфильтрации. Подсчитывали количество подслизистых и межмышечных нервных ганглиев. В клетках нервных ганглиев отмечали наличие и выраженность дистрофических изменений. Для измерения толщины стенки гистологические препараты сканировали с использованием гистосканера MIRAX MIDI (Karl Zeiss, Германия). Срезы обрабатывали в программе Panoramic Viewer, определяли толщину стенки в μm .

Полученные в ходе эксперимента макро- и микроскопические данные сравнивали с гистологической картиной пищеводно-кардиального перехода у 2 интактных крыс контрольной группы.

Всего для оценки результатов было исследовано 50 микропрепаратов.

Следующим этапом проводили отработку техники оперативного вмешательства. Методику формирования искусственного кардиоэзофагеального перехода отработывали на кроликах породы шиншилла ($n = 8$) обоего пола массой тела 5–10 кг. Во всех случаях выполняли селективную проксимальную ваготомию с последующей демускуляризацией кардиоэзофагеального перехода и формированием арефлюксного клапана.

В зависимости от сроков наблюдения животных разделили на четыре серии:

- 1-я серия – 2 кролика со сроком наблюдения 3 суток;
- 2-я серия – 2 кролика со сроком наблюдения 15 суток;
- 3-я серия – 2 кролика и со сроком наблюдения 30 суток;
- 4-я серия – 2 кролика со сроком наблюдения 90 суток.

Выведение животных из эксперимента производили внутрисердечной инъекцией эфира на фоне глубокого золетилового наркоза, после чего оценивали выраженность спаечного процесса в зоне оперативного

вмешательства и наличие признаков воспаления и рубцовых изменений в области кардии. Определяли наличие расширения пищевода выше зоны формирования клапана, а также размеры клапана. После визуального осмотра органокомплекс рассекали ножницами в продольном направлении на всем протяжении и описывали топографию тканей. Производили оценку состояния слизистых оболочек инвагинационного клапана, а также пищевода и желудка выше и ниже зоны интереса. Обращали внимание на наличие остатков пищи в просвете пищевода, воспалительных и рубцовых изменений слизистой пищевода и желудка, как до клапана, так и за ним, их распространенность. Определяли форму клапана, его эластичность, наличие дефектов слизистой и грубых рубцовых изменений. Измеряли высоту инвагинационного клапана.

Исследование анатомии антирефлюксного клапана проводили с помощью метода замораживания изолированного органа согласно канонам «ледяной анатомии» по Н.И. Пирогову (1851) в модификации А.А. Сотникова и И.Б. Казанцева (2011). Исследование проводили в условиях лаборатории кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Было изучено пять органокомплексов пищевод–желудок–луковица ДПК (ЛДПК) кроликов, выведенных из эксперимента. Органокомплекс промывали, герметизировали в области ЛДПК, выполняли демускуляризацию абдоминального отдела пищевода с формированием антирефлюксного механизма по предложенной методике, затем в отрезок пищевода нагнетали воздух до принятия органокомплексом формы, напоминающей естественную. После этого органокомплекс помещали в морозильную камеру при температуре -25°C . По истечении 4 ч производили срезы органокомплекса в трех плоскостях: фронтальной, сагиттальной и аксиальной.

Характеристика клинического материала

В работе проведен анализ результатов хирургического лечения 21 больного с ахалазией кардии II (7 (33,3%) пациентов) и III стадии (14 (66,7%) больных), оперированных в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» (г. Северск) (до 2013 г. – НИИ гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова СибГМУ) в период с 2006 по 2015 г.

Среди оперированных больных было 10 (47,6%) мужчин и 11 (52,4%) женщин в возрасте от 16 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 45 [29–58] лет. Большинство пациентов (12 человек) составили лица наиболее трудоспособного возраста (21–50 лет). Длительность анамнеза ахалазии кардии составила от 1 года до 50 лет, в среднем 5 [2–15] лет). Длительность госпитализации в среднем составила 11,00 [10,00 – 15,00] койко-дней.

Все пациенты проходили стандартное комплексное обследование до операции, а затем в раннем (5–14-е сутки), ближайшем (от 2 до 6 мес) и отдаленном (от 7 мес до 10 лет) послеоперационных периодах.

Оценку качества жизни (КЖ) больных проводили с помощью опросника SF-36 (The Short Form-36 – короткая форма опроса, состоящая из 36 вопросов) перед операцией и в послеоперационном периоде. Для сравнительного анализа нами были использованы показатели КЖ, полученные в контрольной группе (40

человек, не имеющих выраженной патологии органов пищеварения, в возрасте от 16 до 75 лет). Респондентам контрольной группы была предоставлена полная информация о целях проведения исследования и дальнейшем использовании результатов анкетирования.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере ASUS X51 L-series с использованием программы StatSoft Statistica 8.0. Данные анализировали методами описательной (дескриптивной) статистики. Перед выбором статистических критериев проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Вилка. Поскольку значения показателей не соответствовали нормальному закону распределения, данные представляли в виде медианы Me и 25-го и 75-го перцентиля (Q_{25} и Q_{75} соответственно). Для оценки статистической значимости различий применяли непараметрические методы (для сравнения независимых переменных – U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных – критерий Вилкоксона). При уровне $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. При $p \geq 0,05$ различия считали не обоснованными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты моделирования ахалазии кардии

Результаты эксперимента оценивали на основании гистологического исследования на препаратах, изготовленных по стандартной методике. Выраженность воспалительной инфильтрации и степень дистрофических изменений нервных ганглиев оценивали в баллах: слабая степень – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла. Полученные макро- и микроскопические данные сравнивали с гистологической картиной пищеводно-кардиального перехода у 2 крыс контрольной группы (Таблица 1). Для оценки спаечного процесса по макроскопическому виду использовали классификацию А.О. Верещинского (1925), по распространенности – классификацию О.И. Блинникова (1993), по топографо-анатомическому типу – ориентировались на классификацию Д.Н. Балащенко (1957).

В группе контроля макроскопически брюшная полость была интактна, спаек не наблюдалось.

На 3-и сутки у крыс группы сравнения макроскопически в области оперативного вмешательства имел место умеренно выраженный спаечный процесс I степени (по О.И. Блинникову, 1993), представленный перепончатыми и плоскостными висцеро-висцеральными и висцеро-париетальными спайками, не кровоточащими при рассечении. На 10-е, 30-е и 60-е сутки макроскопическая картина у всех животных была практически одинаковой, определялся спаечный процесс I–II степени, представленный перепончатыми и плоскостными висцеро-висцеральными и висцеропариетальными спайками, легко разделяющимися тупым путем. При рассечении спайки не кровоточили. В спаечный процесс вовлекались органы брюшной полости, боковые каналы и передняя брюшная стенка в области послеоперационного рубца.

Таблица 1 – Результаты гистологической картины кардии у крыс на 3–60-е сутки после воздействия раствором нейротоксина

Параметры оценки	Основная группа, сут				Группа сравнения, сут				Контрольная группа, сут
	3	10	30	60	3	10	30	60	60
Выраженность лимфоплазмоцитарной инфильтрации, баллы	2	1	1	1	1	0	1	1	1
Количество подслизистых нервных ганглиев	0	0	1	3	0–1	0	4	0	3
Дистрофические изменения клеток в подслизистых ганглиях, баллы	0	0	3	0	2	0	2	0	0
Количество нервных межмышечных ганглиев	4	1	0	9	1–5	0	6	2	9
Дистрофические изменения клеток в межмышечных ганглиях, баллы	3	3	0	0	2	0	2	3	0

У животных основной группы макроскопически отмечалась меньшая выраженность спаечного процесса. Начиная с 3-х суток в области оперативного вмешательства обращал на себя внимание слабо выраженный спаечный процесс I степени по О.И. Блинникову (1993), представленный перепончатыми и плоскостными легко разделяющимися висцеро-висцеральными спайками в области кардии. На 10-е, 30-е и 60-е сутки макроскопическая картина была схожей.

Сравнительная характеристика полученных результатов гистологической картины кардии у крыс в 3 экспериментальных группах представлена в Таблице 1. На Рисунке 1 показана гистологическая картина кардии у интактного животного, на Рисунках 2–5 – срезы кардии у крыс основной группы.

Предложенный нами способ введения раствора бензалкония хлорида (Патент РФ № 2524193 от 02.06.2014) имеет ряд преимуществ. Данная операция не требует от хирурга специальных навыков, нет необходимости в сложном оборудовании и специальном хирургическом инструментарии. Благодаря интрамуральному точечному введению нейротоксина раствор в достаточном количестве проникает во все слои кардии, а вероятность осложнений, вызванных попаданием реагента на окружающие ткани, сведена к минимуму. Соответственно, при использовании данной методики имеет место меньшая выраженность спаечного процесса в зоне вмешательства.

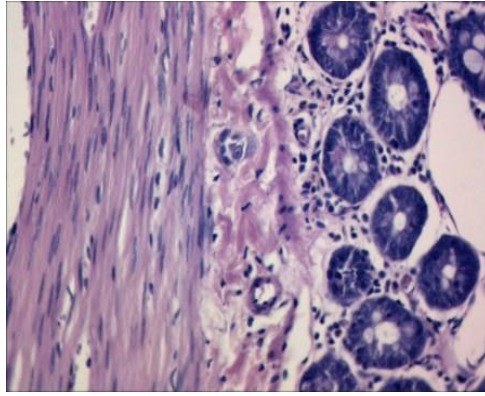


Рисунок 1 – Микропрепарат кардиального отдела пищевода крысы группы контроля. Подслизистые и межмышечные нервные ганглии нормального строения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

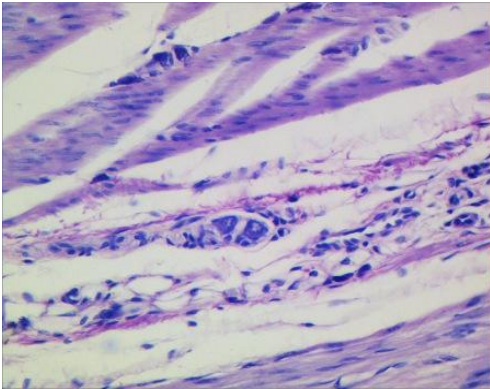


Рисунок 2 – Микропрепарат кардиального отдела пищевода крысы основной группы, 3-и сутки после операции. Умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация многослойного плоского эпителия, дистрофические изменения тяжелой степени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

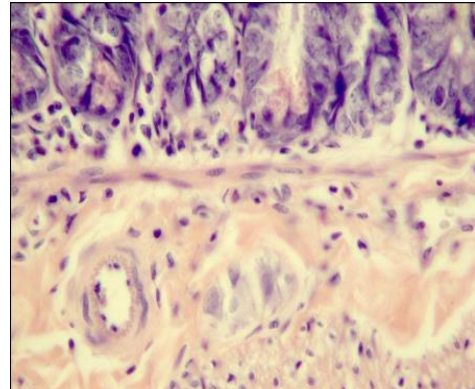


Рисунок 3 – Микропрепарат кардиального отдела пищевода крысы основной группы, 10-е сутки после операции. Нервный ганглий с резко выраженными дистрофическими изменениями в мышечном слое. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

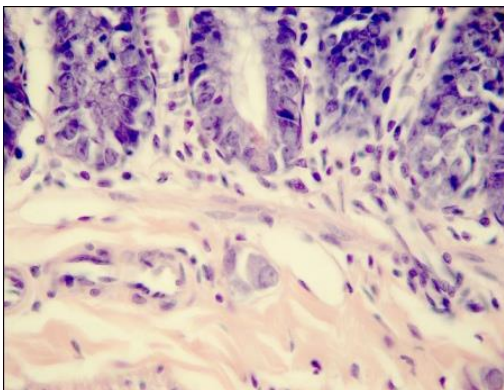


Рисунок 4 – Микропрепарат кардиального отдела пищевода крысы основной группы, 30-е сутки после операции. Нервный подслизистый ганглий с резко выраженными дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

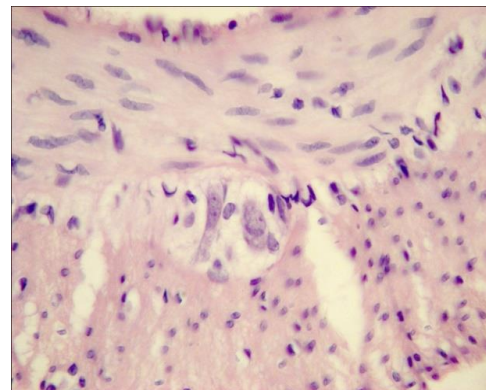


Рисунок 5 – Микропрепарат кардиального отдела пищевода крысы основной группы, 60-е сутки. Межмышечный нервный ганглий с резко выраженными дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Длительность операции не превышает 15 минут, что позволяет снизить количество анестетика и миорелаксанта, а уменьшение дозы используемых лекарственных средств уменьшает риск летального исхода от передозировки препаратов. Весьма существенным фактором является сокращение сроков создания экспериментальной модели до 30 суток, что значительно меньше по сравнению с таковыми в описанных выше способах.

Результаты демускуляризации пищевода в эксперименте

Летальных исходов среди экспериментальных животных не было.

На 3-и сутки послеоперационного периода в брюшной полости животных определяется незначительное количество серозно-геморрагического выпота. Имеет место спаечный процесс брюшной полости II степени по классификации О.И. Блинникова (1993). Клапан пальпируется отчетливо. При рассечении органокомплекса пищевод–желудок, последний представляет собой циркулярную складку высотой до 1,0 см, толщиной 0,4–0,7 см.

Через 15 суток после операции в брюшной полости наблюдается незначительное количество серозного выпота. Спаечный процесс II степени. В месте сшивания наружного футляра определяется гладкий эластичный рубец. На границе пищевода и желудка отчетливо пальпируется клапан-жом. На продольном разрезе клапан визуализируется в виде циркулярной слизисто-подслизистой складки высотой до 1,0 см и шириной до 0,5 см.

На 30-е сутки после операции в брюшной полости спаечный процесс II степени. Выпота в брюшной полости нет. Клапан пальпируется. При визуальном осмотре воспалительных изменений слизистой клапана нет.

На 90-е сутки после операции в верхнем этаже брюшной полости определяется распространённый спаечный процесс III степени. Клапан пальпируется. Стенки клапана сохраняют эластичность, признаков склерозирования нет. Воспалительных изменений слизистой оболочки клапана нет.

Положительные экспериментальные данные позволили внедрить разработанный способ лечения ахалазии кардии в клиническую практику.

Результаты исследования формы и функции арефлюксного клапана

На замороженных препаратах желудок и пищевод обычной формы и объема, отчетливо визуализируется реконструированный острый угол Гиса (Рисунок 6). На аксиальном срезе пищевода непосредственно над искусственным клапаном створки плотно сомкнуты, просвет желудка не виден. На сагиттальном разрезе в области кардиоэзофагеального перехода визуализируется антирефлюксный клапан, инвагинирующий в просвет желудка (Рисунок 7). На разрезе клапан представлен складкой слизистой оболочки пищевода и желудка высотой до 3,0 см. При оттаивании органокомплекса до комнатной температуры и при нагнетании внутрь пищевода воды, последняя свободно минует клапан и поступает в полость желудка. При этом створки клапана и искусственный угол Гиса препятствуют ретроградному току введенной в просвет желудка жидкости.

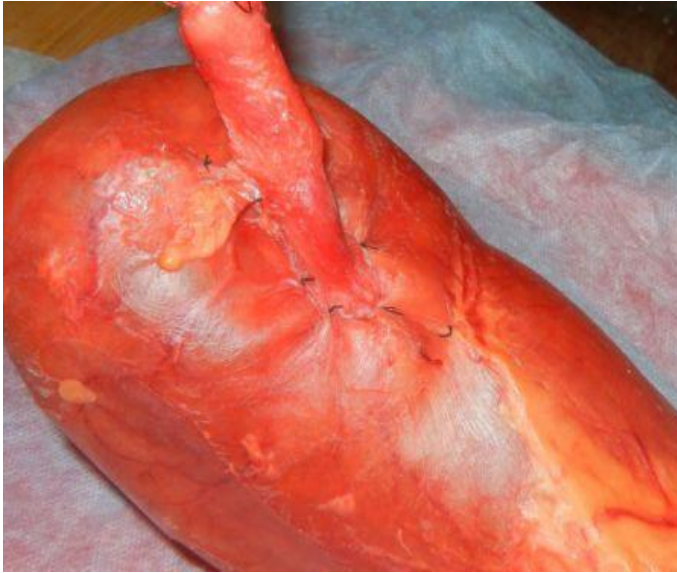


Рисунок 6 – Криопрепарат пищевода и желудка. Кардиоэзофагеальный переход с реконструированным углом Гиса и сформированным инвагинационным клапаном

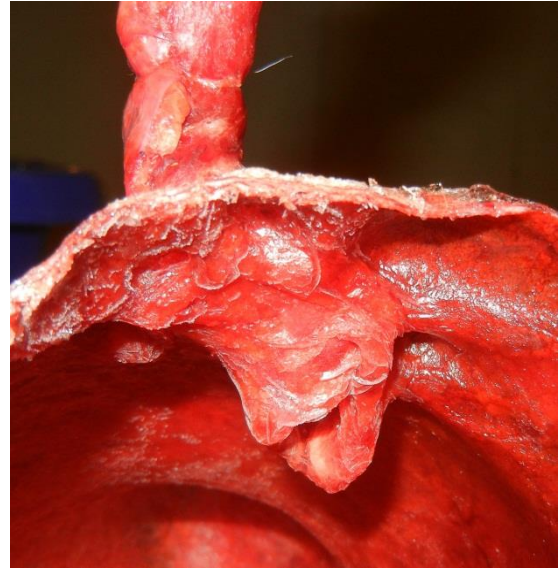


Рисунок 7 – Криопрепарат пищевода и желудка. Сагиттальный распил. Створки инвагинационного клапана в просвете желудка

Результаты предоперационного обследования

При рентгеноскопии пациентов с II и III стадией АК имелось сужение кардиального отдела протяженностью 4,0 [3,5–4,5] см и диаметром просвета от 0,05 до 0,4 см. Просвет пищевода в супрастенотическом отделе был расширен до 7,0 [6,0–7,0] см (N – 1,4–2,8 см). Время эвакуации контраста превышало 60 минут.

По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии, перед операцией у всех пациентов пищевод был расширен в нижних отделах. Имелись признаки хронического эзофагита. У всех пациентов имел место выраженный спазм кардии.

По данным эндоскопической ультрасонографии, четко дифференцировались все 7 эхоскопических слоев стенки пищевода. Мышечный жом был утолщен до 0,30 [0,29–0,33] см (N – 0,10–0,12 см).

При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании толщина стенки пищевода составила в среднем 0,40 [0,35–0,60] см. После контрастирования дегазированной жидкостью исследование показало задержку эвакуации жидкости из пищевода.

По данным эзофагеальной манометрии, гипертонус НПС диагностирован у 80% обследованных больных. Среднереспираторное давление НПС было повышено до 28,45 [25,98–30,57] мм рт. ст. У 12 (66,7%) больных расслабление было неполным, значение степени расслабления сфинктера кардии соответствовало 49,75 [38,65–75,85] %. Тест с но-шпой и сибазоном дал отрицательный результат.

Анализ результатов исследования КЖ показал, что средние значения показателей по опроснику SF-36 у пациентов до оперативного лечения АК по всем

восьми шкалам были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе сравнения.

Техника операции

Перед операцией пациенту выполняли эзофагеальную манометрию и измеряли среднюю величину давления в зоне сужения. Далее под эндотрахеальным наркозом выполняли верхне-срединную лапаротомию. После ревизии органов брюшной полости производили мобилизацию абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка, для чего низводили кардию и абдоминальный отдел пищевода вместе с клетчаткой, связочным аппаратом, стволами блуждающих нервов и их основными ветвями. На протяжении 6–7 см мобилизовывали абдоминальный и внутрихиатусный сегменты пищевода, скелетировали проксимальный участок малой кривизны тела желудка с пресечением 1–2 коротких сосудов. Выполняли селективную проксимальную ваготомию. После этого в пищевод вводили баллонный дилататор, так чтобы он располагался проксимальнее и дистальнее зоны сужения, и под контролем манометра раздували баллон до величины среднего давления, полученного по результатам эзофагеальной манометрии (см. Рисунки 6,7).

В зоне кардиоэзофагеального перехода проводили демускуляризацию пищевода на протяжении всего суженного участка с обязательным сохранением блуждающих нервов. Для этого производили поперечные циркулярные миотомные разрезы: один на 5 мм проксимальнее визуальной границы перехода неизменной стенки пищевода в участок сужения, другой – на 5 мм дистальнее визуальной границы перехода зоны сужения в неизменную стенку желудка, мышечные волокна рассекали до подслизистого слоя. Без вскрытия просвета пищевода производили полное циркулярное удаление серозно-мышечного покрова (Рисунки 8, 9).

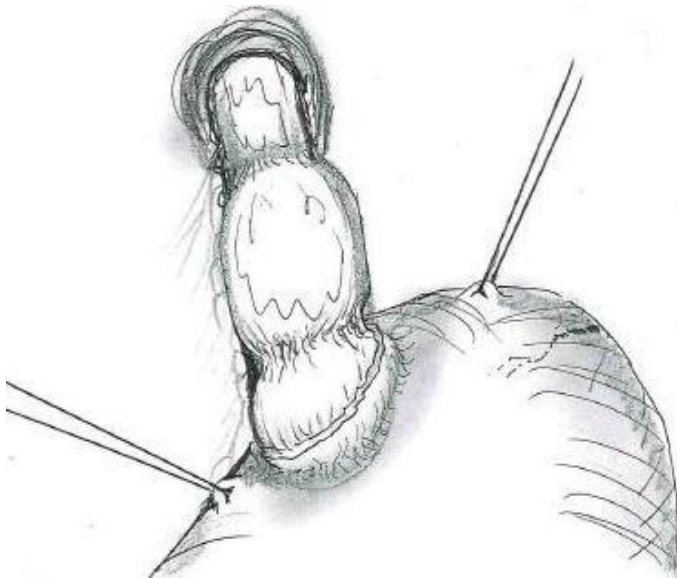


Рисунок 8 – Пищевод с введенным в абдоминальный отдел баллонным дилататором

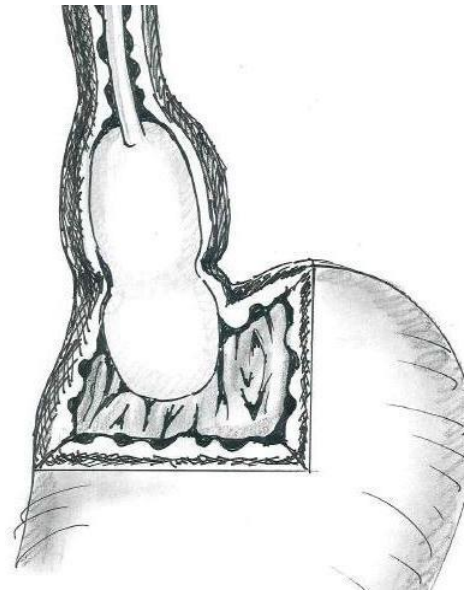


Рисунок 9 – Пищевод с введенным в абдоминальный отдел баллонным дилататором (вид на разрезе)

После этого на мышечную оболочку пищевода и серозно-мышечную оболочку желудка накладывали узловые швы-держалки (Рисунки 10, 11), которые поочередно завязывали, при этом производя погружение слизисто-подслизистого футляра (Рисунок 12), тем самым формируя инвагинационный арефлюксный клапан. Оперативное вмешательство заканчивали дренированием брюшной полости.

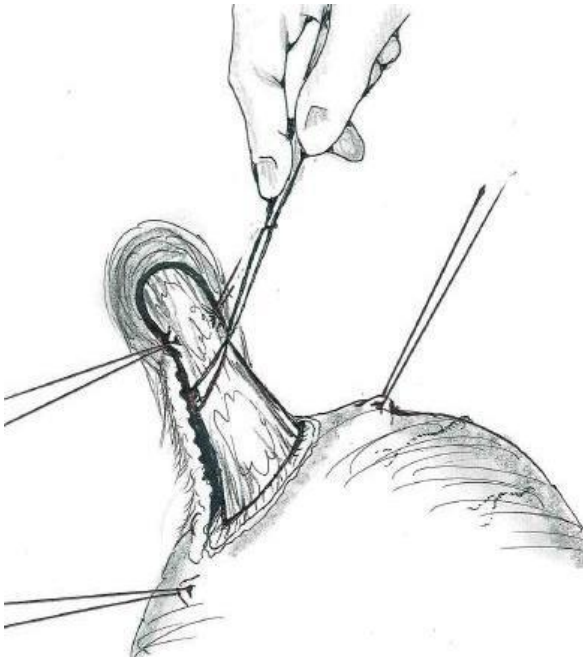


Рисунок 10 – Выполняется проксимальный поперечный циркулярный миотомный разрез под острым углом

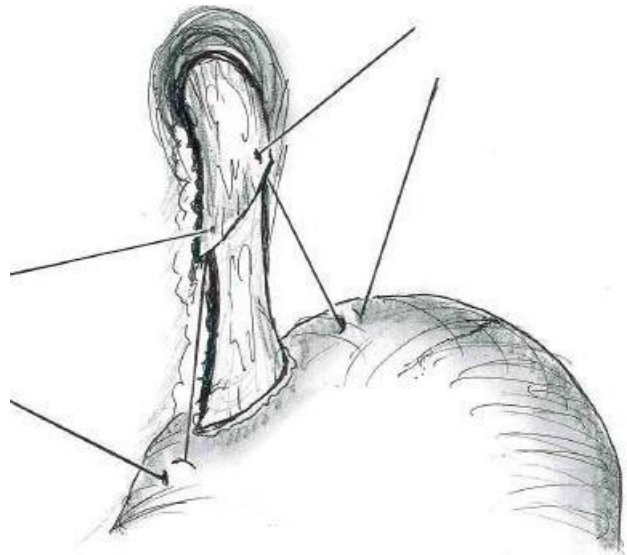


Рисунок 11 – Серозно-мышечная оболочка пищевода и желудка удалена. Наложены боковые швы-держалки

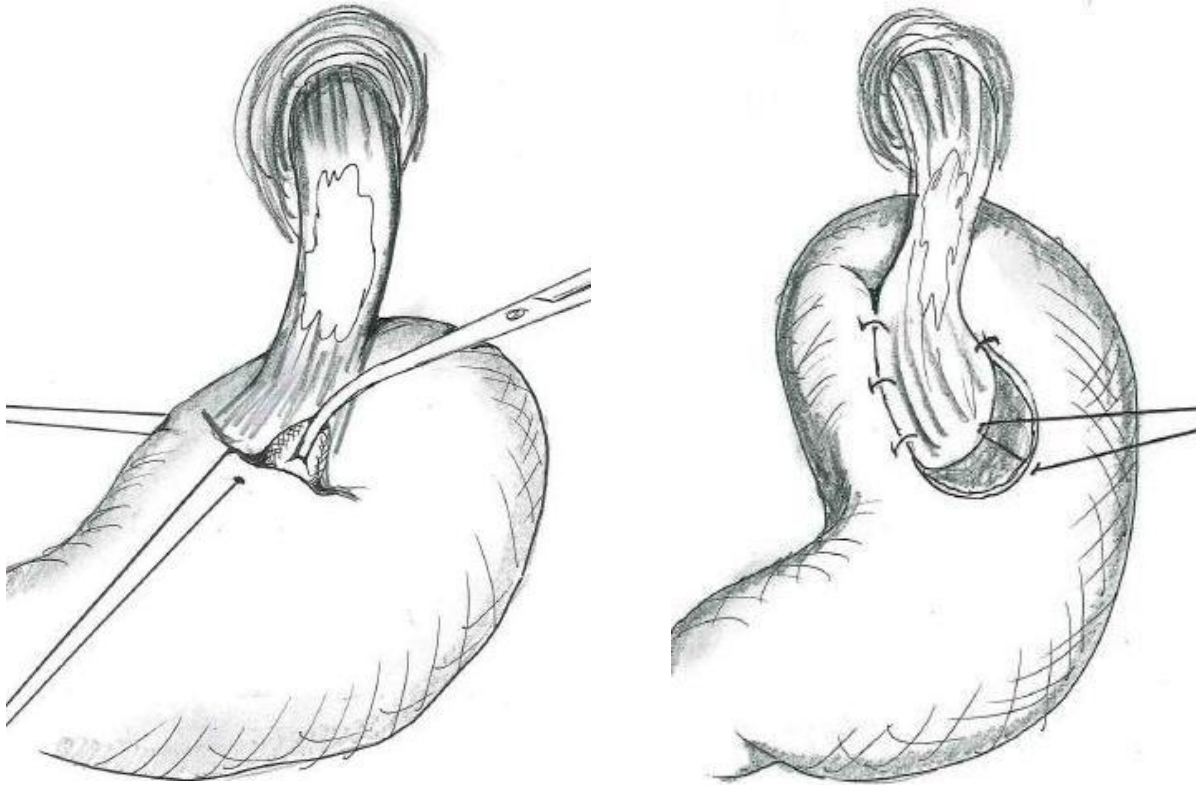


Рисунок 12 – Погружение слизисто-подслизистого футляра в просвет желудка при поочередном завязывании нитей

Оценка результатов лечения

Прооперирован 21 пациент. Длительность госпитализации в среднем составила 11,0 [10,0–15,0] койко-дней. Предоперационный период составил 4,0 [2,0–6,0] суток. Послеоперационный период – 7,0 [7,0–10,0] койко-дней (от 5 до 17 дней).

Ведение раннего послеоперационного периода включало: адекватное обезболивание, назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, раннюю двигательную активность, коррекцию водно-электролитных нарушений, профилактику инфекционных осложнений, зондовое энтеральное питание со 2-х суток после операции, декомпрессию желудка.

Летальных исходов не было. Осложнения в раннем послеоперационном периоде имели место у 14,3% больных. В первом случае наблюдались умеренные явления обострения хронического панкреатита, во втором – состоявшееся кровотечение из клапана, у третьего больного (после симультанной холецистэктомии) развился желчный перитонит, который потребовал двух повторных хирургических вмешательств.

В ближайшие сроки после оперативного вмешательства был обследован 21 пациент. Симптомов АК ни в одном случае не выявлено.

По результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии у всех обследованных пищевод был обычного диаметра. Воспалительные изменения слизистой дистальной трети пищевода отмечались в 9,5% случаев. При ретроградном

осмотре в зоне кардии визуализировался слизистый клапан в виде циркулярной манжеты шириной 0,6–1,5 см.

При проведении эндоскопической ультрасонографии установлено, что стенка пищевода на всем протяжении сохраняла равномерную слоистую структуру. Толщина стенки составляла около 0,3 см. Клапан визуализировался в виде 11-слойной структуры.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии, контрастирующая дегазированная жидкость поступала в желудок свободно, диаметр дистального отдела после контрастирования был равен 0,7 [0,6–0,9] см.

При проведении рентгенологического исследования пищевод был свободно проходим для бариевой взвеси. Среднее значение диаметра пищевода в дистальном отделе составило 3,0 [2,5–4,0] см (от 2,5 до 4,0 см).

При проведении рН-метрии на фоне базальной секреции у 26,7% больных зарегистрирована гиперацидность и снижение интенсивности кислотопродукции, у 13,3% пациентов – анацидность, еще в 13,3% случаев выявлена гипоацидность, у 40% больных – нормаацидность.

Согласно результатам эзофагеальной манометрии, у 94,7% пациентов перистальтика пищевода была сохранена, атония пищевода диагностирована в 5,3% случаев. Среднереспираторное давление НПС составило 14,50 [10,15–15,85] мм рт. ст.

В отдаленном послеоперационном периоде все пациенты трудоспособного возраста на момент осмотра выполняли прежнюю работу, что и до операции. Масса тела у всех обследуемых была стабильной, аппетит сохранен.

При фиброэзофагогастродуоденоскопии у 83,3% пациентов картина слизистой оболочки пищевода оценивалась как нормальная. У 16,7% обследованных имелись воспалительные изменения, купировавшиеся после курса терапии. Клапан определялся в виде циркулярной манжеты шириной 0,5–1,5 см.

Согласно результатам эндоскопической ультрасонографии, стенка пищевода сохраняла нормальную слоистую структуру. Клапан визуализировался в виде 11-слойной структуры с четко дифференцирующимися слоями.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии, диаметр просвета пищевода в дистальном отделе натощак был равен 0,70 [0,50–0,80] см, стенка пищевода имела нормальную толщину – 0,20 [0,17–0,22] см.

Согласно результатам рентгенологического исследования, у 93,7% обследованных форма пищевода соответствовала норме. У 6,3% пациентов установлена умеренная эктазия грудного отдела пищевода около 3 см. Опорожнение абдоминального сегмента от контрастной массы у 87,5% больных занимало менее 30 с. В 12,5% случаев отмечена замедленная эвакуация контраста, время эвакуации не превышало 15 минут.

По результатам рН-метрии на фоне базальной секреции, в 53,8% случаев зарегистрированы гипоацидность и снижение интенсивности кислотопродукции. Гиперацидность выявлена у 23,1% пациентов. Также у 23,1% пациентов имела место анацидность содержимого желудка.

Согласно результатам эзофагеальной манометрии, тонус НПС у 76,5% пациентов соответствовал норме. У 17,6% больных отмечено снижение тонуса сфинктера, в 5,9% случаев оценить функцию НПС не удалось. Среднереспираторное давление НПС составило 15,15 [12,58–16,70] мм рт. ст.

По результатам оценки качества жизни после оперативного лечения по всем шкалам отмечено увеличение процентных значений (Рисунок 13). В среднем все показатели выросли на 24,0 [17,0–35,0] %.

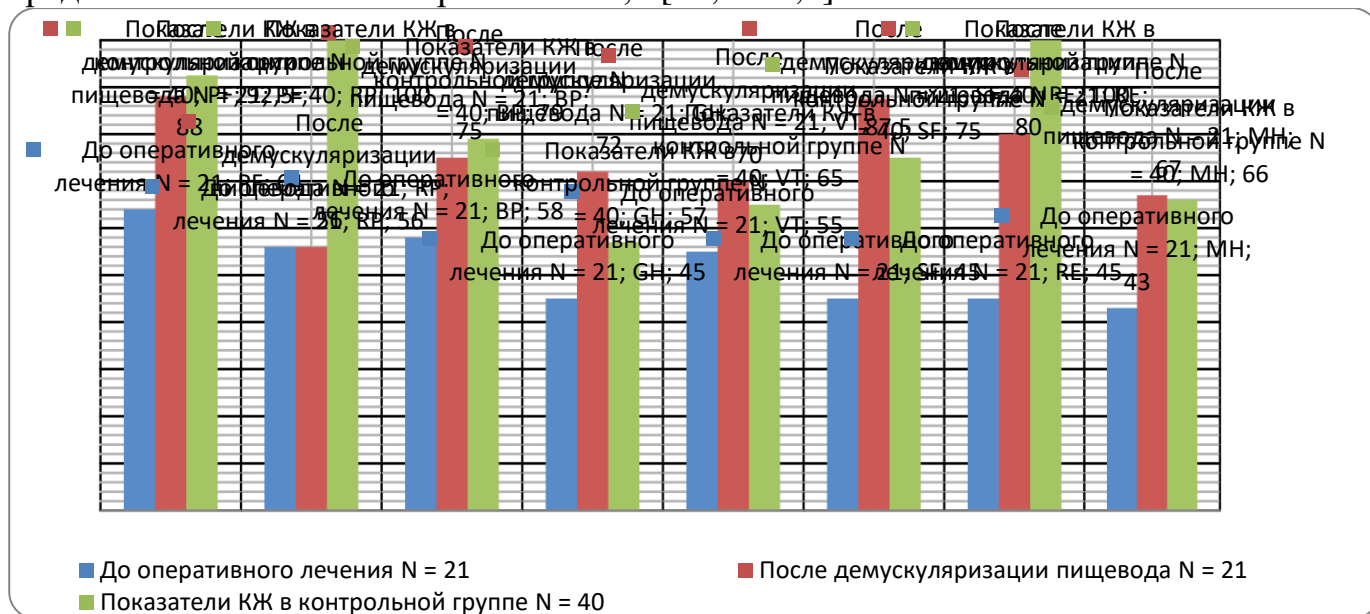


Рисунок 13 – Качество жизни пациентов до хирургического лечения, после операции и в контрольной группе по средним значениям всех шкал универсального теста SF-36 ($Me [Q_{25}–Q_{75}]$, %)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ моделирования ахалазии кардии не претендует на абсолютную идентичность клинко-морфологической картины заболевания. Однако наличие дистрофических изменений нервных ганглиев в подслизистом и межмышечном слоях на полученных нами микроскопических препаратах свидетельствует о том, что способ интрамурального введения раствора нейротоксина позволяет получить морфологический субстрат заболевания, который представляется нам как достаточно достоверный и пригодный для дальнейших исследований, направленных как на изучение причин возникновения и развития АК, так и для разработки и совершенствования методов лечения рассматриваемой патологии.

Проведенные клинко-инструментальные исследования показывают, что разработанная методика эффективна для лечения ахалазии кардии. Кроме того, в ней заложены основы профилактики рецидива основного заболевания, а также послеоперационного гастроэзофагеального рефлюкса, который порой возникает при использовании стандартных методов лечения данной патологии. Анализ клинических критериев эффективности хирургического лечения больных свидетельствует о том, что в подавляющем большинстве случаев после

демускуляризации пищевода с селективной проксимальной ваготомией и формированием инвагинационного клапана в кардиоэзофагеальной зоне качество жизни пациентов оценивается как хорошее. Кроме того, происходит полное восстановление утраченной трудоспособности оперированных больных.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный в эксперименте способ моделирования ахалазии кардии прост в применении, легко воспроизводим; полученная морфологическая картина соответствует микроскопической картине заболевания, что позволяет рекомендовать данный способ для исследовательских работ, направленных на изучение и совершенствование новых методов лечения данной патологии.

2. Разработан способ объективного определения границы патологического процесса с помощью эзофагеальной манометрии, что позволяет выполнить демускуляризацию пищевода в пределах неизмененных тканей без широкого иссечения мышечной оболочки.

3. Разработан в эксперименте новый способ оперативного лечения ахалазии кардии путем демускуляризации пораженного сегмента пищевода и формирования арефлюксного механизма в области кардиоэзофагеального перехода. Определены показания и противопоказания к его применению.

4. Проведенные в послеоперационном периоде клинико-инструментальные исследования пищевода и желудка подтверждают отсутствие рецидива заболевания во все сроки наблюдения, а инвагинационный клапан в кардиальной зоне в отдаленном послеоперационном периоде сохраняет свою форму и тканевую структуру, что обеспечивает его функциональную полноценность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями к выполнению разработанной методики операции следует считать: подтвержденный диагноз ахалазии кардии II и III стадии (повышение давления нижнего пищеводного сфинктера более 42 мм рт. ст.; отсутствие пищеводной перистальтики или ее значительное ослабление; расслабление НПС при глотании менее чем на 60%), у пациентов, ранее прошедших один или несколько курсов консервативной терапии или эндоскопических малоинвазивных методов лечения (баллонная кардиодилатация, эндоскопическое интрасфинктерное введение ботулотоксина), у которых эффект от лечения отсутствовал либо был с непродолжительными ремиссиями не более 3 мес; признаки рубцового изменения мышечного слоя пищевода в месте сужения по данным эндоскопической ультрасонографии; невозможность выполнить лапароскопическое вмешательство в связи с наличием противопоказаний либо ранее перенесенным эндоскопическим лечением; повторное вмешательство после лапароскопических операций.

2. Дистальный поперечный циркулярный миотомный разрез в начале

демускуляризации должен повторять контур кардиоэзофагеального перехода и располагаться ниже его, а проксимальный циркулярный разрез выполняется под углом 60–70° во фронтальной плоскости, что необходимо для восстановления анатомического угла Гиса.

3. На этапе демускуляризации необходимо максимально внимательно и тщательно отделять наружный серозно-мышечный слой, чтобы исключить перфорацию внутреннего слизисто-подслизистого слоя. При повреждении внутреннего футляра необходимо уменьшить давление в баллоне, установленном в просвете пищевода, и ушить полученный дефект продольным непрерывным швом, использовать при этом рассасывающуюся нить.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ моделирования ахалазии в эксперименте / А.П. Кошель, В.А. Алексеев, С.С. Клоков, М.В. Завьялова, Е.А. Рыжова, С.А. Сиухина // **Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.** – 2014. – Т. 17, № 1(48). – С. 26–30. ИФ РИНЦ – 0,153.

2. Экспериментальное моделирование ахалазии кардии / А.П. Кошель, В.А. Алексеев, С.С. Клоков, М.В. Завьялова, Е.А. Рыжова, С.А. Сиухина // **Актуальные проблемы хирургии : сб. научн. трудов, посвященный памяти акад. РАМН, доктора медицинских наук, профессора Л.В. Полуэктова.** – Омск : изд-во ОмГМА, 2014. – С. 13–16.

3. Новые подходы в хирургическом лечении ахалазии кардии с использованием органоделетирующих технологий / А.П. Кошель, В.А. Алексеев, С.С. Клоков, Т.Г. Жерлова // **Актуальные проблемы хирургии : сб. научн. трудов, посвященный памяти акад. РАМН, доктора медицинских наук, профессора Л.В. Полуэктова.** – Омск : изд-во ОмГМА, 2014. – С. 16–17.

4. Кошель А.П., Клоков С.С., Алексеев В.А., Жерлова Т.Г. **Органоделетирующие технологии в хирургическом лечении ахалазии кардии / Институт хирургии имени А.В. Вишневского. Тезисы XII Съезда хирургов России Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015 года.** [Электронный ресурс]: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – №2. – Режим доступа: http://общество-хирургов.рф/xii_tezis_full.pdf, свободный.

5. Кошель А.П., Клоков С.С., Алексеев В.А., Завьялова М.В., Рыжова Е.А., Сиухина С.А. **Новый способ экспериментального моделирования ахалазии кардии / Институт хирургии имени А.В. Вишневского. Тезисы XII Съезда хирургов России Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015 года.** [Электронный ресурс]: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – №2. – режим доступа: http://общество-хирургов.рф/xii_tezis_full.pdf, свободный.

6. **Новый способ лечения ахалазии кардии II–III степени. Экспериментальное обоснование / А.П. Кошель, В.А. Алексеев, С.С. Клоков, М.В. Завьялова, Е.А. Рыжова, С.А. Сиухина, В.М. Воробьев,**

В.А. Авхименко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 214–221. ИФ РИНЦ – 0,339.

7. Экспериментальная модель операции при ахалазии кардии / А.П. Кошель, В.А. Алексеев, С.С. Клоков, М.В. Завьялова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3 (105). – С. 68–74. ИФ РИНЦ – 0,376.

8. Способ лечения ахалазии кардии II–III стадии / А.П. Кошель, С.С. Клоков, В.А. Алексеев, Т.В. Дибина, Н.С. Рудая, К.М. Попов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 2. – С. 57–62. ИФ РИНЦ – 0,617, Scopus.

9. Коморбидность ахалазии пищевода, смешанной тревожной и депрессивной реакции у пациентки молодого возраста: проблемы диагностики и лечения / Н.П. Гарганеева, М.Ф. Белокрылова, А.К. Костин, А.П. Кошель, Е.М. Епанчинцева, В.Ф. Лебедева, М.М. Аксенов, О.Э. Перчаткина, И.Г. Карташова, В.А. Рудницкий, Ю.Н. Горбацевич, Е.В. Цыбульская, В.А. Алексеев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 290–298. ИФ РИНЦ – 0,392, Scopus, Web of Science

Патенты

1. Способ хирургического лечения ахалазии кардии II–III степени / Кошель А.П., Клоков С.С., Алексеев В.А., Карпович А.В., Жерлова Т.Г., Дибина Т.В. Патент РФ № 2489970 от 20.08.2013.

2. Способ моделирования ахалазии кардии / Кошель А.П., Алексеев В.А., Клоков С.С., Завьялова М.В. Патент РФ № 2524193 от 02.06.2014.

Автор выражает искреннюю благодарность заведующей кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Марине Викторовне Завьяловой за помощь в выполнении гистологических и морфометрических исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – ахалазия кардии

ДПК – двенадцатиперстная кишка

КЖ – качество жизни

ЛДПК – луковица двенадцатиперстной кишки

НПС – нижний пищеводный сфинктер