

УДК: 616-072.1/2-329-089

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38>



Троекратные интрамуральные инъекции дексаметазона повышают эффективность эндоскопического бужирования рестенозов и анастомозов пищевода*

Булганина Н. А., Годжелло Э. А., Хрусталева М. В., Дехтяр М. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», 119991 г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

Для цитирования: Булганина Н. А., Годжелло Э. А., Хрусталева М. В., Дехтяр М. А. Троекратные интрамуральные инъекции дексаметазона повышают эффективность эндоскопического бужирования рестенозов и анастомозов пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5): 31–38. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38

Булганина Наталья Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник эндоскопического отделения
 Годжелло Элина Алексеевна, д.м.н., главный научный сотрудник эндоскопического отделения
 Хрусталева Марина Валерьевна, д.м.н., руководитель эндоскопического отделения
 Дехтяр Марина Александровна, к.м.н., врач эндоскопического отделения

✉ Для переписки:
 Булганина
 Наталья Анатольевна
 kuzma73@ya.ru

Резюме

Цель исследования. Ретроспективно проанализировать собственный опыт применения внутривенных инъекций дексаметазона при эндоскопическом бужировании склонных к рецидиву или очень плотных (рефрактерных) доброкачественных рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

Материалы и методы. С 2013 года по март 2021 года этот метод был применен у 43 пациентов (26 — мужчин, 17 — женщин) со склонными к рестенозу пептическими (11), рубцовыми (8), ожоговыми (6) стриктурами пищевода и стриктурами пищеводных анастомозов (18). Инъекции дексаметазона в зону сужения выполняли с помощью иглы, проведенной по каналу эндоскопа, как дополнение к поддерживающему бужированию.

Результаты. После инъекций дексаметазона у 41 (95,3%) из 43 пациентов был достигнут удовлетворительный диаметр просвета, при котором симптомы дисфагии исчезли на длительное время без рецидивов. У большинства пациентов просвет в зоне стриктуры стабилизировался на диаметре 8–18 мм (в среднем 13 мм). При стриктурах пищевода удалось добиться диаметра 8–14 мм (в среднем 11 мм), а при стриктурах анастомозов — 10–18 мм (в среднем 14 мм).

Заключение. Стандартный алгоритм эндоскопического бужирования, разработанный в эндоскопическом отделении ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», при тенденции стриктуры к рестенозу был дополнен внутривенными инъекциями дексаметазона. Данное комбинированное эндоскопическое лечение позволило увеличивать диаметр бужей и интервалы между бужированиями за счет стабилизации рубцового каркаса и завершить эндоскопическое лечение с удовлетворительным результатом у 95,3% пациентов.

Ключевые слова: эндоскопическое бужирование, стриктуры пищевода, стриктуры пищеводных анастомозов, рестеноз, дексаметазон, интрамуральные инъекции

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38>

Triple intramural dexamethasone injections increase the efficiency of endoscopic bougienage of esophageal re-stenosis and anastomosis*

N. A. Bulganina, E. A. Godzhello, M. V. Khrustaleva, M. A. Dekhtyar

The Federal State Budgetary Scientific Institution "Petrovsky National Research Center of Surgery", 119991 Moscow, Abrikosovskiy per., 2, Russia

For citation: Bulganina N. A., Godzhello E. A., Khrustaleva M. V., Dekhtyar M. A. Triple intramural dexamethasone injections increase the efficiency of endoscopic bougienage of esophageal re-stenosis and anastomosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;189(5): 31–38. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-31-38

✉ Corresponding author:

Natalia A. Bulganina

kuzma73@ya.ru

Nataliya A. Bulganina, Department of Endoscopy, Scientific Employee, PhD

Elina A. Godzhello, Department of Endoscopy, Chief Scientific Employee, MD, PhD

Marina V. Khrustaleva, Department of Endoscopy, Head of the Department, MD, PhD

Marina A. Dekhtyar, Department of Endoscopy, Physician, PhD

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Purpose of the study. To analyze retrospectively our own experience of using intramural dexamethasone injections during endoscopic bougienage of recurrent or very tight (refractory) benign cicatricial strictures of the esophagus and esophageal anastomoses.

Materials and methods. From 2013 to March 2021, this method was applied in 43 patients (26 — men, 17 — women) with peptic (11), cicatricial (8), burn (6) esophageal strictures and strictures of anastomoses (18) prone to restenosis. Dexamethasone was injected into the constricted area with a needle passed through the endoscope biopsy channel as an addition to supportive bougienage.

Results. After dexamethasone injections, 41 (95.3%) of 43 patients achieved a satisfactory lumen diameter, at which the symptoms of dysphagia disappeared for a long time without relapse. In most patients, the lumen in the stricture zone stabilized at a diameter of 8–18 mm (average 13 mm). With strictures of the esophagus, it was possible to achieve a diameter of 8–14 mm (average 11 mm), and with strictures of the anastomoses — 10–18 mm (average 14 mm).

Conclusion. With the tendency of stricture to restenosis, the standard algorithm for endoscopic bougienage, developed in the endoscopy department of the "Petrovsky National Research Center of Surgery", was supplemented with intramural injections of dexamethasone. This combined endoscopic treatment made it possible to increase the diameter of the bougie and the intervals between bougienage due to the stabilization of the scar frame and to complete the endoscopic treatment with a satisfactory result in 95.3% of patients.

Keywords: endoscopic bougienage, esophageal strictures, esophageal anastomosis stricture, restenosis, dexamethasone, intramural injection

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Доброкачественные стриктуры пищевода и пищеводных анастомозов представляют собой разнородную группу в зависимости от этиологии: врожденные мембранозные стриктуры, приобретенные – ожоговые, пептические, рубцовые стриктуры и стриктуры пищеводных анастомозов после различных операций. Эндоскопическое лечение доброкачественных рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов представляет собой непростую задачу. Для получения устойчивого

положительного результата необходимо соблюдать технические и методические аспекты выполнения вмешательств. Это подразумевает постепенное увеличение диаметра бужей, соблюдение сроков между сеансами бужирования, а по окончании основного курса – длительное плановое поддерживающее лечение с постепенно увеличивающимся интервалом между бужированиями до стабилизации рубцового каркаса для предупреждения рестеноза. Однако, несмотря на четко отработанный

алгоритм, у ряда пациентов все равно развивается рестеноз – сужение просвета более чем наполовину от достигнутого, а иногда возврат к практически исходному диаметру непосредственно в курсе поддерживающего лечения, то есть в сроки, не превышающие 1 месяца от последнего сеанса бужирования. Если рестеноз развивается раньше – до 2 недель, то мы говорим о тенденции к быстрому рестенозу. Кроме того, в некоторых наблюдениях из-за высокой плотности рубцовой ткани не удается провести бужи достаточного диаметра для адекватного купирования дисфагии.

Проблема эндоскопического лечения упорных, рецидивирующих стриктур пищевода и пищеводных анастомозов не нова [1–6]. M. L. Kochman и соавторы (2005) [7] подразделяют рубцовые стриктуры на простые и сложные. К простым относят короткие (<2 см) стриктуры с прямым ходом, через которые возможно проведение эндоскопа стандартного диаметра. Сложные стриктуры более длинные (>2 см), извитые, нерегулярные, с выраженным сужением просвета. Также они впервые предложили выделять рефрактерные и рецидивные стриктуры. К рефрактерным относят стриктуры, не поддающиеся расширению традиционными методами (бужированием или бал-

лонной дилатацией) до 14 мм за 5 сеансов в течение 2 недель. Невозможность сохранения удовлетворительного просвета в зоне сужения в течение 4 недель после расширения стриктуры до 14 мм называют рецидивом стриктуры. Предполагается, что склонность к рестенозу является следствием альтерации, которая стимулирует выработку грубой рубцовой фиброзной ткани и отложение коллагена. Основными поисковыми направлениями решения этой серьезной проблемы являются инъекционные методики и временное эндопротезирование различными типами саморасправляющихся стентов – металлическими, пластиковыми либо биodeградирующими. Но в данной работе мы рассмотрим только инъекционную терапию, поскольку результаты стентирования при доброкачественных рубцовых стриктурах достаточно противоречивы, спорны и потому заслуживают отдельного обсуждения.

Цель исследования: ретроспективно проанализировать собственный опыт применения внутривенных инъекций дексаметазона при эндоскопическом бужировании склонных к рецидиву или очень плотных (рефрактерных) доброкачественных рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов.

Материалы и методы

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» имеет большой опыт эндоскопического лечения стриктур пищевода и пищеводных анастомозов – с 1986 года нами пролечено более 1000 пациентов. По целому ряду причин мы отдаем предпочтение методу эндоскопического бужирования перед баллонной дилатацией – результаты наших исследований были многократно опубликованы и доложены на различных российских и международных научных форумах, а в 2014 г. изданы Российским эндоскопическим обществом в виде методических рекомендаций [8]. Разработанный нами полноценный цикл эндоскопического бужирования состоит из основного и поддерживающего курсов. Основной курс направлен на достижение наибольшего диаметра стриктуры, возможного в каждом индивидуальном случае без осложнений. При пептических, ожоговых и рубцовых стриктурах это, как правило, достигается бужированием до бужей 38–45 Fr (13–15 мм), при стриктурах пищеводных анастомозов – до бужей 54–60 Fr (18–20 мм). Перерывы между сеансами бужирования составляют 1–2 дня, в это время пациент обязательно должен питаться максимально плотной пищей, которая свободно проходит через сужение – так называемое «бужирование пищевым комком». Это препятствует рубцеванию образовавшихся после бужирования надрывов и сужению просвета. Кроме того, мы назначаем пероральный прием масел (тыквенное, льняное, оливковое) 3–4 раза в день, при необходимости – антациды, а при лечении пептических стриктур – ингибиторы протонной помпы.

После достижения требуемого диаметра просвета пищевода или анастомоза курс бужирования переходит в поддерживающий режим – интервалы

между бужированиями постепенно увеличиваются от 1 до 4 недель, этим достигается стабилизация необходимого просвета в зоне сужения без признаков рецидива стриктуры за счет формирования рубцового кольца большого диаметра «на буже». Общая продолжительность поддерживающего лечения в среднем занимает около 3 месяцев, но в ряде случаев может достигать 6–12 месяцев.

С 2013 года дополнительно при бужировании рефрактерных (плохо поддающихся расширению при стандартной методике) либо склонных к рецидивам стриктур или при очень плотных рубцовых тканях мы выполняем инъекции глюкокортикоида – раствора дексаметазона – в зону сужения с помощью иглы, проведенной по каналу эндоскопа. С 2013 года по март 2021 года этот метод был применен у 43 пациентов (26 – мужчин, 17 – женщин), из них у 11 были пептические стриктуры (ПСП), у 8 – рубцовые (РСП), у 6 – ожоговые (ОСП), у 18 – стриктуры пищеводных анастомозов (СПА) (таблица № 1). Во всех случаях морфологически подтвержден доброкачественный характер стриктуры.

Степень сужения пищевода классифицировали соответственно классификации стенозов пищевода, предложенной в РНЦХ [9]. Из 11 пациентов с пептическими стриктурами просвет в начале лечения составлял 0–2 мм (4 степень, критическая стриктура) – у 2, 3–5 мм (3 степень) – у 2, 6–8 мм (2 степень) – у 7 пациентов. Как правило, протяженность сужения была более 2 см. У одной пациентки 26 лет было заболевание соединительной ткани – системная красная волчанка, которая также могла отягощать течение пептической стриктуры. У другого пациента 27 лет нами был диагностирован пищевод Барретта C16M16, возможно, врожденный,

Таблица 1

Характеристика пациентов с доброкачественными стриктурами, подвергшихся комбинированному эндоскопическому лечению

Исходный диаметр просвета	Число пациентов, n=43				Число неоднократных курсов инъекций дексаметазона (по 3 сеанса каждый)
	ПСП	РСП	ОСП	СПА	
6–8 мм	7	4	1	4	4
3–5 мм	3	3	4	9	2
0–2 мм	1	1	1	4	2
Итого:	11	8	6	18	8

так как до появления дисфагии он не отмечал никаких симптомов. Пептическая стриктура 3 степени возникла на границе верхней и средней третей пищевода между длинным сегментом пищевода Барретта и крупными участками эктопии желудочной слизистой в верхнюю треть пищевода.

При ожоговых стриктурах у 1 из 6 пациентов этой группы было критическое сужение просвета (1 мм), у 3 просвет был сужен до 3–5 мм, у 2 – до 6–8 мм. Ожоговые стриктуры в подавляющем большинстве случаев были протяженными и/или множественными, разной степени давности.

Рубцовые стриктуры пищевода у 8 пациентов возникли как последствия или осложнения эндоскопической подслизистой диссекции – 2, эндоскопической мукозэктомии – 2, в том числе у 1 – с аргонплазменной коагуляцией; после полихимиотерапии лимфом – 2, в том числе у 1 – в сочетании с лучевой терапией; при буллезном эпидермоллизе – 1; у 1 – причина неизвестна. Просвет пищевода составлял 0–2 мм – у 3, 3–5 мм – у 1, 6–8 мм – у 4 пациентов.

Устойчивые к традиционному бужированию стриктуры пищевода-желудочных анастомозов на шее были у 13 больных, пищевода-толстокишечных на шее – у 2, пищевода-желудочных после резекции проксимального отдела желудка – у 2, пищевода-тонкокишечного – в 1 наблюдении. Просвет анастомоза при первичном бужировании составлял: 0–2 мм – у 4, 3–5 мм – у 9 пациентов, 6–8 мм – у 5 пациентов из 18.

Таким образом, в нашем исследовании не было ни одного пациента из так называемых «простых» (по определению зарубежных исследователей) стриктур, у которых через сужение можно было провести стандартный гастроинтестинальный эндоскоп.

При просвете менее 3 мм (критическом сужении) провести какой-либо малокалиберный эндоскоп ниже стриктуры не удастся. Поэтому под

визуальным контролем верхнего края сужения, а иногда и под двойным – визуальным и рентгенологическим – проводится мягкая струна-направитель, по которой осуществляется бужирование бужами Soehendra (от 6 до 11,5 Fr), а затем бужами Savary (15–60 Fr). Если через сужение удастся провести какой-либо эндоскоп, то в нижележащие отделы по каналу эндоскопа под визуальным контролем проводится жесткая направляющая струна, по которой далее осуществляется бужирование.

С 2013 года при стриктурах, склонных к рестенозу в курсе поддерживающего бужирования, было начато введение раствора дексаметазона в зону сужения. Вопрос о целесообразности и необходимости инъекционной терапии решали в индивидуальном порядке в зависимости от эндоскопической картины при очередном запланированном поддерживающем сеансе бужирования. Раствор дексаметазона для инъекций (4 мг/1 мл) разводили в 0,9% раствора хлорида натрия до объема 10 мл и вводили с помощью инъекционной эндоскопической иглы в зону сужения из нескольких вколов интрамурально с максимальной концентрацией в наиболее рубцово измененные и плотные участки. Количество дексаметазона на один сеанс составляло от 4–6 мг до 16 мг, в основном в среднем 8 мг. Кратность инъекций на курс поддерживающего бужирования составляла в большинстве случаев 3 сеанса подряд с интервалом в 1 неделю. У нескольких пациентов трехкратные сеансы введения дексаметазона в курсе поддерживающего лечения предпринимались дважды (5 пациентов) и трижды (3 пациента) с интервалом 1–2 месяца при рефрактерных стриктурах пищеводных анастомозов, через 2–3 месяца – при ожоговых и рубцовых стриктурах, через 6 месяцев – при пептических стриктурах (таблица № 1). В нашем исследовании ни в одном случае не было отмечено каких-либо осложнений, связанных с интрамуральными инъекциями раствора дексаметазона.

Результаты

Как правило, через некоторое время после инъекции дексаметазона отмечается, что ткани в зоне сужения становятся более мягкими и податливыми, эластичными, бужи проходят свободнее, тенденция к рестенозу исчезает либо процесс рубцевания стабилизируется. В таблице № 2 приведены данные о результатах эндоскопического бужирования в комбинации с инъекцией дексаметазона – диаметре просвета, которого удалось достичь, а также

длительности лечения, потребовавшегося для стабилизации просвета. В подавляющем большинстве случаев удалось добиться удовлетворительного диаметра просвета, при котором у пациентов симптомы дисфагии исчезли на длительное время. У большинства пациентов просвет пищевода в зоне стриктуры стабилизировался на диаметре 8–18 мм (в среднем 13 мм). Если рассматривать отдельно стриктуры пищевода и пищеводных анастомозов,

Диаметр просвета после лечения	Число пациентов, n=43				Длительность лечения до стабилизации результата, месяцы				
	ПСП n=11	РСП n=8	ОСП n=6	СПА n=18	1–3	4–6	7–12	21	Лечение продолжается
12 мм и более	4	6	-	16	13	8	4	1	-
9–11 мм	5	2	5	1	7	3	3	-	-
6–8 мм	2	-	-	-	1	1	-	-	-
3–5 мм	-	-	1	1	-	-	-	-	2

Таблица 2
Результаты комбинированного эндоскопического лечения пациентов с доброкачественными стриктурами

учитывая изначально более ограниченные возможности расширения измененной стенки пищевода и более безопасное расширение анастомозов, то при стриктурах пищевода удалось добиться диаметра 8–14 мм (в среднем 11 мм), а при стриктурах анастомозов – 10–18 мм (в среднем 14 мм).

Следует обратить внимание на два наблюдения, в которых результаты комбинированного эндоскопического лечения остаются неудовлетворительными. Так, у 1 пациента с протяженной ожоговой стриктурой пищевода (с 18 до 35 см от резцов) с несколькими значимыми сужениями просвета, в том числе критическим сужением до 1 мм, удалось добиться стабилизации просвета в наиболее выраженной зоне стеноза лишь на уровне 5 мм (рис. 1), хотя сеансы бужирования, выполняемые через 1–2 недели, завершали на разных этапах 38–45 бужами (13–15 мм) (рис. 2). Продолжительность эндоскопического лечения уже составила 11 месяцев с тремя курсами инъекций дексаметазона (рис. 3) через 2–3 месяца по 3 сеанса каждый и однократным 10-дневным курсом в/м инъекций лидазы и продолжается в настоящее время с 4-м курсом дексаметазона. Надо отметить, что длина участка с выраженной тенденцией к рестенозу не превышает 2 см. Попытка удлинения интервала между бужированиями вновь приводит к сужению просвета до 2–3 мм. Дальнейшая тактика включает возможность введения Нанофета (жировая эмульсия, содержащая мезенхимальные аутологичные стволовые клетки) или хирургическое лечение, перед которым возможна попытка краткосрочного стентирования.

Еще у 1 пациентки с ожоговой стриктурой глотки и рубцовой стриктурой пищеводно-толстокишечного анастомоза на шее эндоскопическое лечение проводится уже в течение 7 лет. За это время пациентка перенесла несколько реконструктивных операций с пластикой анастомоза и глотки местными тканями с неудовлетворительным результатом и в настоящее время у нее вновь имеется рубцовая стриктура глотки и пищеводно-толстокишечного анастомоза на шее. В результате длительно существующего рубцового процесса максимальные бужы,

которые удается безопасно проводить на данном этапе, – 30–33 Fr (10–11 мм). Ранее удавалось разбуживать эту стриктуру до бужей 36–38 Fr (12–13 мм). Поддерживающее эндоскопическое бужирование выполняется 1 раз в 1,5–2 месяца, к этому времени просвет суживается до 5–6 мм, причем рестеноз развивается достаточно быстро – через 3–4 недели. Выполнены 3 сеанса инъекций дексаметазона. Какое-либо оперативное радикальное лечение, как и установка стента, в данном случае невозможны.

В этих двух клинических наблюдениях удлинения интервала между поддерживающими бужированиями, как и увеличения диаметра стабильного просвета в зоне сужения на фоне внутривенных инъекций дексаметазона, к сожалению, мы не отметили.

При оценке долгосрочных результатов время безрецидивного течения ожоговых стриктур пищевода после курса эндоскопического бужирования с применением инъекций дексаметазона составило: 6 лет – 1 пациент, 2 года – 3 пациента, 1 пациентка была оперирована. Еще 1 пациент в настоящее время находится на поддерживающем лечении каждые 2 недели при диаметре наиболее стенозированного участка 5 мм. При пептических стриктурах пищевода время безрецидивного течения составило: 6 лет – 5 пациентов, 5 лет – 2, 3 года – 2 и 1 год – 2 пациента. При рубцовых стриктурах пищевода время безрецидивного течения составило: 6 лет – 1 пациент, 3 года – 1, 2 года – 3 пациента и 1 год – 3 пациента. При стриктурах пищеводных анастомозов время безрецидивного течения составило: 7 лет – 1, 6 лет – 4 пациента, 5 лет – 1, 4 года – 5, 3 года – 3, 2 года – 1, 1 год – 1 пациент, 6 мес – 2.

Таким образом, у 41 (95,3%) из 43 пациентов в итоге удалось добиться приемлемого диаметра стриктуры пищевода или пищеводного анастомоза и пролонгировать достигнутые результаты на длительное время. Однако трудно сказать, что сыграло ведущую роль в достигнутом результате – упорное и методичное выполнение эндоскопического бужирования вкупе с введением раствора дексаметазона или же единственной причиной улучшения результатов стали инъекции дексаметазона.

Обсуждение

Эндоскопическое лечение пациентов с доброкачественными стриктурами пищевода и пищеводных анастомозов является сложным, трудоемким и длительным процессом. Бужирование и баллонная дилатация являются классическими методами лечения. По данным литературы, примерно

30% доброкачественных стриктур пищевода и пищеводных анастомозов склонны к рестенозу [10]. Хорошим результатом дилатации считается просвет 14 мм, при котором баллон диаметром 15 мм после выполненного сеанса свободно извлекается из зоны сужения в заполненном состоянии.

Стриктуры, при дилатации которых за 5 сеансов с интервалом в 2 недели не удалось достичь просвета 14 мм, считают рефрактерными; если через 4 недели просвет не стабилизировался на этой цифре, результат расценивают как рестеноз [10–13]. В РНЦХ им. акад Б. В. Петровского принят немного другой подход к определению таких стриктур. Мы не берем за основу ни количество процедур, ни просвет диаметром 14 мм. Мы опираемся на клиническую и эндоскопическую картину в ходе поддерживающего бужирования. Достигнутый просвет пищевода в зоне сужения при этом может быть 10–12 мм, например, при рубцовых или протяженных ожоговых стриктурах, что считается хорошим результатом. Если при поддерживающем курсе бужирования наблюдается сужение просвета более чем наполовину в течение 1–2 недель, что не позволяет увеличивать интервалы между сеансами бужирования, то такие стриктуры мы называем склонными к быстрому рестенозу.

Причина возникновения рецидивирующего и рефрактерного доброкачественного стеноза пищевода до сих пор неизвестна. Некоторые авторы считают, что патогенез рестеноза значительно различается в зависимости от этиологии стриктуры. Например, пептические стриктуры развиваются в результате изъязвления и воспаления, вызванного гастроэзофагеальным рефлюксом, тогда как стриктуры анастомозов формируются вследствие относительной ишемии. Это может влиять на их реакцию на терапию и в том числе на их реакцию на интрамуральные инъекции стероидов. Различный патогенез и связанный с ним потенциально различный эффект лечения затрудняют интерпретацию результатов, поскольку число пациентов в каждой подгруппе часто невелико [14]. Учитывая выраженный противовоспалительный и противовоспалительный механизм действия глюкокортикоидов, можно предположить, что инъекции стероидных препаратов смогут уменьшить степень плотности рубцовой ткани и улучшить результаты эндоскопического лечения стриктур, склонных к рецидивированию [15, 16].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, посвященных только стриктурам анастомозов, не было обнаружено уменьшения количества дилатаций в исследуемой группе. В итоге авторы первого исследования высказались в пользу внутривенных инъекций стероидов, а второго – против. Частота рестеноза была значительно ниже в группе дилатации в комбинации со стероидами, чем в группе, где применяли только дилатации (5/20, 25,0% против 8/12, 66,7%; $P=0,025$). Медиана необходимого количества сеансов дилатации была ниже в группе со стероидами (медиана 1,0; межквартильный диапазон 1,0–1,8), чем в группе только дилатаций (медиана 2,0, межквартильный диапазон 1,0–2,5), но статистически различия не были достоверными ($P=0,071$). В группе со стероидами были отмечены побочные эффекты: гипокалиемия у 4/20 (20,0%) и апатия/сонливость у 1/20 (5,0%) [17].

В зарубежных публикациях нет единого мнения и стандартизации методики введения стероидов при стриктурах, склонных к рестенозу. Инъекции

стероидов выполняют до или сразу после бужирования в надрывы, обкалывают только верхний край или на всем протяжении стриктуры. В отечественной литературе мы не встретили ни одной публикации, посвященной данной проблеме. Для лечения так называемых рефрактерных стриктур или рестенозов используют различные кортико-стероиды: 1) триамцинолон ацетат (кеналог) – суспензия, 40 мг/мл [1, 6], по другим рекомендациям предпочтительна концентрация 10 мг/мл [2, 3, 5]. Суспензия разводится физиологическим раствором в соотношении 1:1; 2) бетаметазона дипропионат (дипроспан, целестон) – раствор для инъекций, 5 мг/мл, разводится в 5 или 10 мл физиологического раствора [18]; 3) дексаметазон 8 мг (2 мл) [4]. Точный механизм действия кортикостероидов при стриктурах пищевода остается неясным, но считается, что они приостанавливают образование рубцовой ткани путем влияния на синтез коллагена и процессы фиброза. Триамцинолон ингибирует транскрипцию матричных протеиновых генов, включая фибронектин и проколлаген, а также уменьшает синтез $\alpha 2$ -макроглобулина – ингибитора активности коллагеназы [19].

По данным большого литературного обзора, существуют большие различия с точки зрения дозы, места и кратности инъекций стероидов. Доза триамцинолона за один сеанс варьирует от 20 мг до 112 мг. В некоторых исследованиях инъекции были однократными, в других повторялись несколько раз. Одни авторы отметили положительный эффект уже при низких дозах триамцинолона, другие сообщили, что даже высокие дозы не всегда оказывались успешными. Только в одном исследовании были отмечены осложнения, связанные с инъекциями стероидов, – четыре случая кандидозного эзофагита. Авторы использовали 80 мг триамцинолона за сеанс, то есть относительно высокую дозу, и повторяли инъекции до трех раз. Это говорит о том, что при использовании более высоких доз триамцинолона требуется осторожность. До дилатации инъекции выполняли в четырех исследованиях, после дилатации – в шести, в любом порядке – в двух исследованиях. Не было продемонстрировано различий в эффективности или безопасности ни одного из этих методов. Инъекции в четыре квадранта использовались во всех включенных в обзор исследованиях, за исключением двух, однако оптимальное место для введения стероидов еще предстоит определить [14]. Таким образом, к настоящему времени четкий алгоритм интрамуральной инъекционной терапии стероидами при рубцовых стенозах пищевода и анастомозов не отработан. Также пока нет работ, неоспоримо доказывающих, что только исключительно инъекции стероидов позволяют добиться удовлетворительного просвета органа при поддерживающем курсе бужирования рефрактерных стриктур.

Другие лекарственные препараты, используемые при лечении стриктур пищевода – митомицин С. Это химиотерапевтическое противоопухолевое средство из группы митозановых антибиотиков, выделенное из *Streptomyces caespitosus*, которое ингибирует синтез ДНК. При этом он может снижать

выработку фибробластов и подавлять фиброз [11]. Следует, однако, помнить о серьезных побочных эффектах этого препарата.

Альтернативный путь дилатации стриктур с тенденцией к рестенозу – временная установка полностью покрытых саморасправляющихся стентов на очень короткий срок либо биodeградирующих эндопротезов. Но эта методика при доброкачественных стриктурах сопровождается значительным числом осложнений, а долгосрочные результаты остаются неясными и не настолько обнадеживающими, как представлялось вначале [10, 20].

Имеются работы о применении стволовых клеток, полученных из жировой ткани пациента, при лечении келоидных рубцов в косметологии с положительным результатом. Однако возможность применения этой методики при лечении стриктур пищевода и пищеводных анастомозов, склонных к рестенозу, необходимо исследовать целенаправленно.

Таким образом, эндоскопическая дилатация остается первой линией лечения доброкачественных стриктур пищевода как эффективная и безопасная процедура у большинства пациентов. При стенозах, которые адекватно не реагируют на дила-

тационную терапию и соответствуют определению рецидивирующих или рефрактерных стриктур, к дилатации рекомендуется добавлять внутривенные инъекции стероидов. Введение гормонов также можно начинать с первой дилатации при сложных стриктурах из-за высокой вероятности развития рефрактерности. Применение инъекций стероидов в настоящее время не рекомендуется при стриктурах, вызванных эозинофильным эзофагитом. Поскольку оптимальный алгоритм интрамурального введения стероидов не разработан, зарубежные авторы предлагают следовать следующему протоколу: 20 мг триамцинолона в каждый квадрант самой узкой области стриктуры перед дилатацией, как это было показано в рандомизированном контролируемом исследовании. Принимая во внимание риск кандидозного эзофагита, применение стероидов должно быть ограничено максимум тремя сеансами, так как это было признано безопасным в большинстве исследований, включенных в систематический обзор. Если удовлетворительный результат не достигнут, в качестве альтернативы следует рассматривать кратковременную установку стента и хирургическое лечение [14].

Заключение

Стандартная методика бужирования, разработанная в эндоскопическом отделении ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» и состоящая из двух этапов – основного и поддерживающего курсов, при тенденции к рестенозу была дополнена введением в зону стриктуры раствора дексаметазона. После нескольких сеансов инъекций дексаметазона

(в среднем трехкратных) при последующих бужированиях ткани становились менее плотными и ригидными, позволяя увеличивать диаметр бужей и интервалы между бужированиями за счет стабилизации рубцового каркаса и завершить эндоскопическое лечение с удовлетворительным результатом у 95,3% пациентов.

Литература | References

- Gandhi R.P., Cooper A., Barlow B. A. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg.* 1989; 24(8): 745–749; discussion 749–750.
- Zein N.N., Greseth J.M., Perrault J. Endoscopic intraluminal steroid injections in the management of refractory esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 1995; 41(6): 596–598.
- Lee M., Kubik C. M., Polhamus C. D., Brady C. E. 3rd, Kadakia S. C. Preliminary experience with endoscopic intraluminal steroid injection therapy for refractory upper gastrointestinal strictures. *Gastrointest Endosc.* 1995 Jun; 41(6): 598–601. doi: 10.1016/s0016-5107(95)70199-0.
- Miyashita M., Onda M., Okawa K., Matsutani T., Yoshiyuki T., Sasajima K., Kyono S., Yamashita K. Endoscopic dexamethasone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrectomy. *Am J Surg.* 1997 Oct; 174(4): 442–4. doi: 10.1016/s0002-9610(97)00116-5.
- Kochhar R., Ray J. D., Sriram P. V., Kumar S., Singh K. Intraluminal steroids augment the effects of endoscopic dilatation in corrosive esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 1999; 49(4 Pt 1): 509–513.
- Ramage J. I. Jr, Rumalla A., Baron T. H., Pochron N. L., Zinsmeister A. R., Murray J. A., Norton I. D., Diehl N., Romero Y. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol.* 2005 Nov; 100(11): 2419–25. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00331.x
- Kochman M. L., McClave S. A., Boyce H. W. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep; 62(3): 474–5. doi: 10.1016/j.gie.2005.04.050
- Godzhello E. A., Khrustaleva M. V., Gallinger Yu. I. Methodological and tactical aspects of intraluminal endoscopic treatment of benign esophageal strictures and anastomoses. Methodical recommendations for doctors. Russian Endoscopic Society Publ., Moscow. 2014, 36 p.
- Годжелло Э. А., Хрусталева М. В., Галлингер Ю. И. Методические и тактические аспекты внутрипросветного эндоскопического лечения доброкачественных стриктур пищевода и анастомозов. Методические рекомендации для врачей. – Российское эндоскопическое общество, г. Москва. – 2014. – 36 с.
- Gallinger Yu. I., Godzhello E. A. Operative endoscopy of the esophagus. Moscow, 1999, 273 p.
- Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А. Оперативная эндоскопия пищевода. – Москва, 1999, 273 с.

10. Lu Q, Yan H, Wang Y, Lei T, Zhu L, Ma H, Yang J. The role of endoscopic dilation and stents in refractory benign esophageal strictures: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019 Jun 20;19(1):95. doi: 10.1186/s12876-019-1006-0. PMID: 31221085; PMCID: PMC6585047.
11. Everett S.M. Endoscopic management of refractory benign oesophageal strictures. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2019, Vol. 12, pp. 1–12. DOI: 10.1177/2631774519862134.
12. Vermeulen B.D., de Zwart M., Sijben J., et al. Risk factors and clinical outcomes of endoscopic dilation in benign esophageal strictures: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91:1058–66.
13. Siersema P.D. How to Approach a Patient With Refractory or Recurrent Benign Esophageal Stricture. *Gastroenterology.* 2019; 156:7–10. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.040.
14. Henskens N., Wauters L., Vanuytsel T. Intralesional steroid injections in addition to endoscopic dilation in benign refractory esophageal strictures: a systematic review. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, Vol. 83, July-September 2020; 432–440.
15. Szapáry L., Tinusz B., Farkas N., et al. Intralesional steroid is beneficial in benign refractory esophageal strictures: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 June 7; 24(21): 2311–2319. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2311.
16. Zhang Y.-W., Wei F.-X., Qi X.-P., Liu Z., Xu X.-D., Zhang Y.-Ch. Efficacy and Safety of Endoscopic Intralesional Triamcinolone Injection for Benign Esophageal Strictures. *Gastroenterology Research and Practice.* Volume 2018, Article ID 7619298, 7 pages. doi:10.1155/2018/7619298.
17. Yan X., Nie D., Zhang Y., Chang H., Huang Y. Effectiveness of an orally administered steroid gel at preventing restenosis after endoscopic balloon dilation of benign esophageal stricture. *Medicine.* (2019) 98: 8(e14565) Received: 23 October 2018. Received in final form: 19 December 2018. Accepted: 22 January 2019. doi:10.1097/MD.00000000000014565.
18. Ramboer C., Verhamme M., Dhondt E. et al. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilatation combined with local corticosteroid injection. *Gastrintest Endosc.* 1995;42:252–255.
19. Kochhar R., Poornachandra K. S. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *World J Gastrointest Endosc.* 2010; 2(2): 61–68.
20. Gkolfakis P., Siersema P.D., Tziatzios G., Triantafyllou K., Papanikolaou I. S. Biodegradable esophageal stents for the treatment of refractory benign esophageal strictures. *Annals of Gastroenterology.* (2020) 33, 330–337. DOI: 10.20524/aog.2020.0482.

К статье

Троекратные интрамуральные инъекции дексаметазона повышают эффективность эндоскопического бужирования рестенозов и анастомозов пищевода (стр. 31–38)

To article

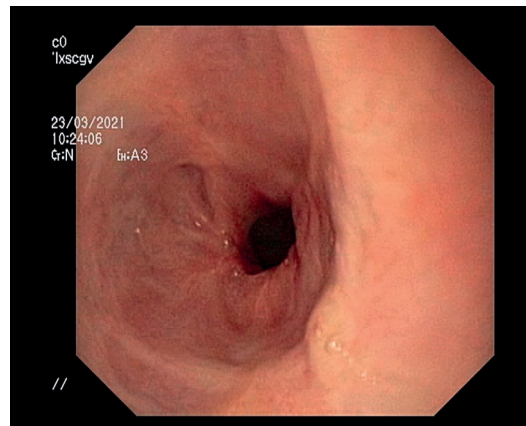
Triple intramural dexamethasone injections increase the efficiency of endoscopic bougienage of esophageal restenosis and anastomosis (p. 31–38)

Рисунок 1.

Участок наиболее значимого ригидного сужения просвета пищевода диаметром 5 мм при протяженной ожоговой стриктуре.

Figure 1.

The narrowest part of the esophageal rigid extended burn stricture with a diameter of 5 mm.



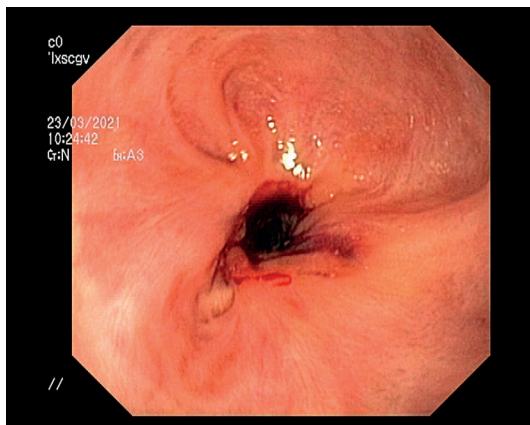


Рисунок 2.

Эндоскопическая картина после бужирования № 38–45 бужами (13–15 мм).

Figure 2.

Endoscopic picture after using N38–45 bougies (13–15 mm).

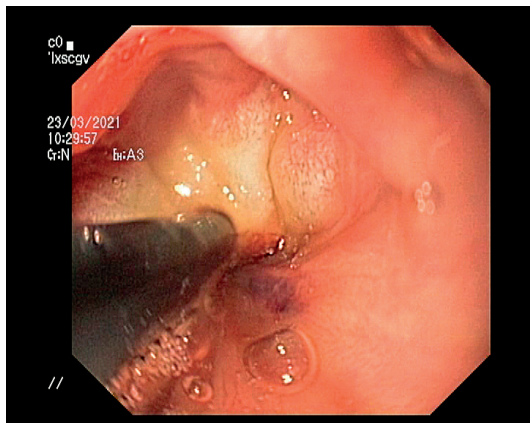


Рисунок 3.

Инъекция дексаметазона в зону наиболее выраженных рубцовых изменений пищевода.

Figure 3.

Injection of dexamethasone into the area of the most significant cicatricial changes in the esophagus.