

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АХАЛАЗИИ КАРДИИ МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА

*Г.Н. Урсол*

*Кафедра торакоабдоминальной хирургии (зав. – проф. Н.Н.Велигоцкий) Харьковской медицинской академии последипломного образования*

---

## ЕФФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АХАЛАЗІЇ КАРДІЇ МЕТОДОМ ЕНДОСКОПІЧНОГО ВВЕДЕННЯ БОТУЛІНІЧНОГО ТОКСИНУ

**Резюме.** Вивчена ефективність ботулотоксину при хірургічному лікуванні ахалазії кардії. Виявлена залежність між тривалістю ремісії і тиском у ділянці кардії після введення препарату, що дозволяє встановити показання до подальшого лікування ботулотоксином або методом хірургічної корекції.

**Ключові слова:** ахалазія кардії, ботулотоксин, манометрія.

---

Ахалазия кардии (АК) – идиопатическое заболевание, которое характеризуется отсутствием реакции релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в ответ на глотание, обусловленное нарушением баланса между возбуждающими (ацетилхолинэргическими или содержащими субстанцию Р) и ингибирующими (содержащими вазоактивный интестинальный пептид или оксид азота) нейронами вследствие селективной потери ингибирующих нервов [1]. У пациентов с АК выявлены дегенеративные изменения в межмышечном сплетении НПС [2] и выраженное снижение уровня активности синтеза оксида азота [3]. У пациентов с АК отмечается дисфагия, боль за грудиной, снижение массы тела. Заболевание имеет два возрастных пика манифестации – в 20-30 и 50-60 лет. Задачей лечения АК является снижение давления в НПС и восстановление его способности к релаксации. На ранних стадиях развития заболевания временный эффект можно получить приемом нитратов и блокаторов кальциевых каналов. В настоящее время медикаментозное лечение АК считается малоэффективным. Дилата-

ция НПС баллонами диаметром 30-40 мм или введение в эту область ботулотоксина являются более эффективными методами, позволяющими снять проявления дисфагии в период от 3 до 12 мес. Однако после его истечения требуются повторные сеансы терапии или оперативное лечение с выполнением кардиомиотомии [4]. Одним из показателей эффективности проведенного лечения является снижение давления в области НПС и восстановление его способности к релаксации.

**Цель исследования.** Изучить эффективность ботулотоксина на показатели давления в НПС, разработать прогностические критерии эффективности терапии ботулотоксином.

**Материал и методы.** В исследование включены 32 пациента (22 мужчин, 10 женщин) с 1-й и начальной 2-й стадиями АК, которым проводилось лечение методом эндоскопического введения ботулинического токсина типа А в область НПС (препарат Диспорт, Ipsen, 500 МО/3 mL). Возраст мужчин составил 24-69 лет, женщин – 20-68 лет.

Лечебную процедуру осуществляли следующим образом. Под местной анестезией прово-

дили эзофагоскопию. Соблюдая правила антисептики, осуществляли 4 инъекции препарата Диспорт. Прокалывая слизистую, препарат вводили в НПС в точках, соответствующих 3, 6, 9, и 12 часам. В каждую точку вводили по 60 ед. препарата. Общая доза не превышала 250 ед. Осложнений, связанных с вмешательством и/или введением токсина, не наблюдалось. Всем больным проведено комплексное обследование: эндоскопия, рентгенообследование с бариевой взвесью с определением времени задержки бария в пищеводе, манометрия пищевода с определением давления в области НПС. После введения ботулотоксина на 1-е и 7-е сутки проводилось измерение давления в области НПС, а также определение времени задержки бариевой взвеси в пищеводе. Больных обследовали через 1 мес после процедуры, далее с интервалом в 3 мес от момента введения препарата в течение 1,5 лет (исследование давления в области НПС, определение состоятельности перистальтики пищевода, рентгенологическое исследование с определением времени опорожнения пищевода, анализ клинических проявлений с помощью визуальной аналоговой шкалы по степени выраженности дисфагии с максимальной

оценкой 10 баллов). Статистический анализ результатов проводился с использованием общепринятых статистических критериев, обработка данных осуществлялась в программе Microsoft Excel XP.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ симптоматики и уровня давления в кардии не выявил корреляции между ними и стадией ахалазии. Но при 1-й и начальной 2-й стадиях АК имела место большая частота транзиторных релаксаций пищеводно-желудочного перехода по сравнению с более поздними стадиями (табл. 1). Ответ на терапию заключался в снижении давления в области кардии, восстановлении перистальтической функции пищевода, уменьшении времени задержки бария в пищеводе, что коррелировало с уменьшением выраженности симптоматики (табл. 2).

Уровень давления в области НПС коррелировал со временем эвакуации из пищевода (коэффициент корреляции Спирмена – 0,85,  $p < 0.05$ ). Отмечена практически линейная зависимость между показателями давления в области НПС на 1-е и 7-е сутки пос-

Таблица 1

**Манометрические показатели дооперационного обследования больных**

Показатель	Стадия ахалазии кардии		
	1	1-2	2
Давление в кардии, мм рт. ст.	38,6±12,5	45,2±14,4	56,4±12,3
Частота релаксаций кардии, час <sup>-1</sup>	2,1±1,2	1,6±0,81*	0,8±0,35*

\* – различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Эффективность терапии ботулотоксином больных с ахалазией кардии**

Показатели эффективности	До введения ботулотоксина n=32	После введения ботулотоксина n=32
Время задержки контраста в пищеводе, сек	364±124	32±24,1*
Давление в кардии, мм рт. ст.	58,6±15,4	13,68±8,9*
Перистальтика пищевода, мм рт. ст.	24±15,6	34±12,4*
Дисфагия, баллы	5,6±2,4	1,4±0,7*
Боль за грудиной, баллы	3,1±2,4	2,1±1,2*
Регургитация, баллы	4,2±1,4	1,8±0,8*
Дефицит массы тела, %	9,2±2,2	0,7±1,2*

\* – различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

ле операции, поэтому для дальнейших расчетов нами использовались данные манометрии и рентгенообследования на 1-е сутки после операции.

При анализе отдаленных результатов больные были разделены на три группы. Первая – с давлением в кардии после введения ботулотоксина менее 10 мм рт. ст., вторая – 10-20 мм рт. ст., третья – более 20 мм рт. ст. Результаты наблюдения за больными после лечения представлены на рисунке. Различия в результатах указывают на возможность использования уровня давления после введения ботулотоксина в качестве прогностического критерия ее эффективности.

Выявлена связь между уровнем давления в кардии после рецидива ахалазии и выраженностью симптоматики (табл. 3). Также уровень давления после введения ботулотоксина был связан с интенсивностью возвратной симптоматики и уровнем давления в НПС после рецидива ахалазии.

По современным представлениям, методом выбора на ранних стадиях лечения АК является введение ботулотоксина в область НПС или его баллонная дилатация. В ряде работ показано, что лучшие результаты по сравнению с этими методиками дает раннее оперативное лечение [5]. Однако, по нашему мнению, использование эндоскопи-

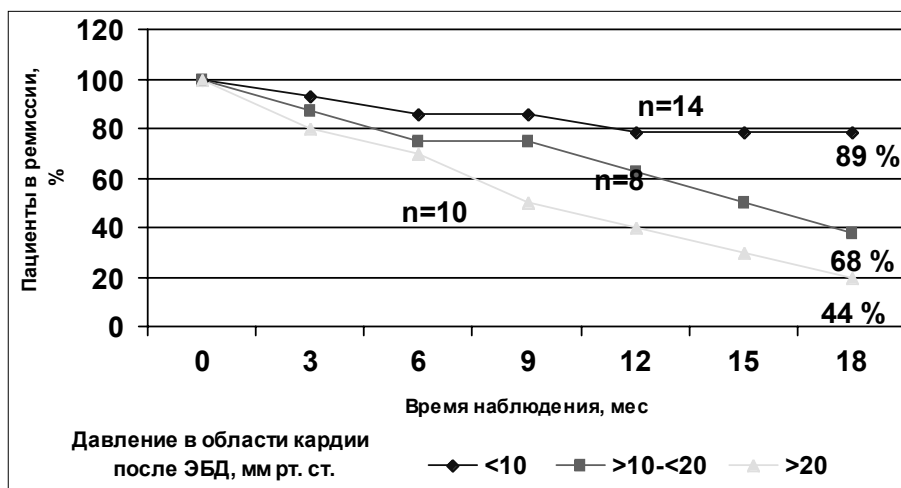


Рис. Вероятность рецидива симптоматики в зависимости от давления в кардии после введения ботулотоксина. Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Связь между давлением после введения ботулотоксина и клиничко-манометрическими показателями через 1 и 18 месяцев

Показатели эффективности	Состояние	Срок обслед., мес	Давление в НПС после введения ботулотоксина, мм рт. ст.		
			<10 n=27	>10-<20 n=22	>20 n=16
Давление в НПС, мм рт. ст.	вне ремиссии	1	7,5±3,6	14±7,5	24±15,6
	ремиссия	18	12,4±8,6	24±15,6	24±15,6
	рецидив	18	32,1±15,6	44±15,6	56,1±18,6
Интегральная оценка симптомов, баллы	вне ремиссии	1	1,6±1,1	1,8±1,4	2,1±1,2
	ремиссия	18	1,23±1,2	1,6±1,1	2,2±1,6
	рецидив	18	3,6±2,1	4,8±1,8	5,4±2,4
Дефицит массы тела, %	вне ремиссии	1	0,71±1,1	0,83±1,2	0,57±1,4
	ремиссия	18	0,58±0,21	0,67±0,23	0,71±1,1
	рецидив	18	4,2±2,2	9,7±2,2	10,4±2,2

ческих методик является оправданным при правильном отборе пациентов. Наши наблюдения показывают, что у пациентов с хорошим ответом на терапию ботулотоксином, который характеризуется снижением давления в области НПС ниже 10 мм рт. ст. в первые сутки после введения, уменьшением времени задержки бария до нормальных величин и уменьшением выраженности симптоматики вплоть до полной регрессии дисфагии, можно прогнозировать эффективность лечения, не уступающую оперативным методикам [6], но обладающих преимуществами в малоинвазивности и удобстве для пациентов. Также не вызывает сомнений преимущество использования ботулотоксина в пожилом и старческом возрасте, у больных с тяжелой сопутствующей патологией, а также у боль-

ных, которые отказываются от оперативного лечения.

**Выводы и перспективы дальнейших исследований.** 1. Давление в кардии и время эвакуации бария из пищевода на первые сутки после введения ботулотоксина является прогностически значимым показателем, характеризующим её эффективность у больных с ахалазией кардии. 2. У больных с хорошим ответом на введение ботулотоксина целесообразно продолжать лечение, а у пациентов с плохим ответом показана кардиомиотомия после возобновления симптомов. 3. Целесообразно широкое внедрение терапии ботулотоксином в клиническую практику, разработка схемы выполнения миниинвазивных эндоскопических процедур и показания к их применению в лечении ахалазии пищевода.

#### Литература

1. Walzer N. Achalasia / N.Walzer, I.Hirano // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37, № 4. – P. 807-825.
2. Reduction of interstitial cells of Cajal (ICC) associated with neuronal nitric oxide synthase (n-NOS) in patients with achalasia / I.Gockel, J.R.Bohl, V.F.Eckardt [et al.]. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 4. – P. 856-864.
3. Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus / S.Bruley des Varannes, J.Chevalier, S.Pimont [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 319-326.
4. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis / G.M.Campos, E.Vittinghoff, C.Rabl [et al.] // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249 – P. 45-57.
5. Wang L. Meta-Analysis of Randomized and Controlled Treatment Trials for Achalasia / L.Wang, Y.M.Li, L.Li // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 24. – P. 12-14.
6. Efficacy of botulinum toxin injection before pneumatic dilatation in patients with idiopathic achalasia / J.Mikaeli, J.M.Yaghoobi, G.Montazeri [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2004. – Vol. 17. – P. 213-217.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АХАЛАЗИИ КАРДИИ МЕТОДОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА

**Резюме.** Изучена эффективность ботулотоксина при хирургическом лечении ахалазии кардии. Выявлена зависимость между длительностью ремиссии и давлением в области кардии после введения препарата, что позволяет установить показания к дальнейшему лечению ботулотоксином или методом хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** ахалазия кардии, ботулотоксин, манометрия.

#### EFFICACY OF TREATING ACHALASIA OF THE CARDIA BY MEANS OF THE METHOD OF AN ENDOSCOPIC INTRODUCTION OF THE BOTULINIC TOXIN

**Abstract.** The efficacy of the botulotoxin in the process of surgical treatment of achalasia of the cardia has been studied. A dependent between the duration of remission and pressure in the region of the cardia has been detected upon injecting the preparation, enabling to establish indications for further treatment by means of the botulotoxin or surgical correction procedure.

**Key words:** achalasia, cardia, botulotoxin, manometry.

State Medical Academy of Post-Graduate Education (Kharkiv)

Надійшла 16.09.2009 р.

Рецензент – проф. А.Г.Іфтодій (Чернівці)