

На правах рукописи

БЕЛОВА

Галина Вячеславовна

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ,
МОНИТОРИНГА И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА.**

14.00.14. – онкология

14.00.27. - хирургия

**автореферат диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва- 2009

**Работа выполнена в отделении эндоскопических методов исследования
Медицинского центра Банка России
(Директор – академик РАН, профессор Г.И. Назаренко)
и в отделении эндоскопических и физических методов диагностики и
лечения опухолей ФГУ «Московский Научно-Исследовательский
Онкологический институт им.П.А. Герцена»
(Директор – академик РАМН, профессор В.И. Чиссов)**

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Назаренко Герасим Игоревич
Доктор медицинских наук, профессор
Соколов Виктор Викторович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук
Годжелло Элина Алексеевна
Российский Научный Центр Хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Доктор медицинских наук, профессор
Старков Юрий Геннадьевич
Институт хирургии им. А.В. Вишневского Росмедтехнологий

Доктор медицинских наук, профессор
Щербаков Петр Леонидович
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии

Ведущее учреждение: РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина

**Защита диссертации состоится 20 октября 2009 года
в ___ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.047.01 при ФГУ
МНИОИ им. П.А.Герцена по адресу: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд,
3.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «МНИОИ им.
П.А. Герцена».

Автореферат разослан «__» августа 2009 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор
Анатольевич

Седых Сергей

Общая характеристика работы.

Актуальность темы.

Актуальность работы обусловлена высокой распространенностью рака пищевода. В настоящее время он остается на 6-м месте в структуре мировой онкозаболеваемости. Отсутствие отчетливой симптоматики часто позволяет диагностировать заболевание на далеко зашедшей стадии, что делает неэффективным проводимое лечение и приводит к высокой смертности [Holland J.F., Frei E, 2000, Clark G.W, 2003, Sharma P., 2004].

Рост гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди населения Земли в последние годы изменил спектр онкопатологии в пищеводе: повысился рост аденокарциномы пищевода (АП) по сравнению с плоскоклеточным раком. В связи с этим пристальное внимание было обращено на пищевод Барретта (ПБ)- наиболее тяжелое осложнение ГЭРБ.

ПБ – приобретенное патологическое состояние, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоского эпителия нижней части пищевода цилиндрическим в результате повторного воздействия повреждающих факторов на слизистую оболочку пищевода.

По данным ряда авторов ПБ является облигатным предраком с высоким (20-30%) индексом малигнизации. Это патологическое состояние развивается у 15-20% больных с ГЭРБ. АП на фоне ПБ - у 0,5% пациентов.

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся этого вопроса, в литературе сохраняется противоречивость в оценке эффективности инструментальных и лабораторных методов диагностики пищевода Барретта. Отсутствует также оптимальная схема лечения этой группы пациентов. Остается неясным прогноз заболевания.

Цель исследования:

Создание комплексной программы диагностики, лечения и мониторинга пациентов с пищеводом Барретта.

Задачи исследования:

1. Определить роль хеликобактерной инфекции и антихеликобактерной терапии в этиологии и патогенезе пищевода Барретта.
2. Оценить эффективность и провести сравнительную характеристику эндоскопических методов диагностики пищевода Барретта: витальное окрашивание метиленовым синим, орошение 1,5% раствором уксусной кислоты с последующим осмотром с увеличением, осмотр в монохроматическом свете (NBI-эндоскопия).
3. Оценить эффективность флуоресцентной эзофагоскопии в диагностике пищевода Барретта.
4. Разработать методики комплексной терапии пациентов с пищеводом Барретта в зависимости от особенностей эндоскопической картины, данных цитоморфологического и иммунологического исследований, уровня секреции, характера желудочно-пищеводного рефлюкса, наличия хеликобактерной инфекции, оксидантного/антиоксидантного статуса и оценить их эффективность.
5. Определить сравнительную эффективность двух методов эндохирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта: аргонеплазменную коагуляцию и фотодинамическую терапию.
6. Разработать шкалу оценки эффективности лечения и с ее помощью сравнить ближайшие и отдаленные результаты консервативного и эндохирургического лечения пациентов с ПБ.
7. Разработать показания и выработать оптимальную лечебно-диагностическую программу для пациентов с пищеводом Барретта.

Научная новизна.

Разработана комплексная программа диагностики, мониторинга и лечения пациентов с ПБ, позволяющая на различных этапах медицинской помощи (амбулаторный, стационарный) проводить минимально достаточные и максимально эффективные диагностические и лечебные мероприятия пациентам с ПБ.

Проведена сравнительная характеристика специфичности и чувствительности эндоскопических методов диагностики ПБ: стандартной эзофагогастроскопии (ЭГС), хромоэзофагогастроскопии (ХРОМОЭГС) с витальным окрашиванием 2,5% раствором Люголя, 0,2% раствором метиленового синего, а также осмотром с увеличением (ZOOM-эндоскопии) в сочетании с орошением 1,5% уксусной кислотой и узкоспектральной эндоскопии (NBI-эндоскопии).

Впервые применен комбинированный метод сочетанного использования 2-х красителей: 1,5% раствора Люголя и 0,2% раствора метиленового синего, а также 1,5% раствора уксусной кислоты и 0,2% раствора метиленового синего в сочетании с осмотром с увеличением. Проведена оценка его специфичности и чувствительности.

Разработана новая эндоскопическая семиотики изменений слизистой у пациентов с ПБ при осмотре в монохроматическом свете.

Определена роль хеликобактерной инфекции (Hр) и антихеликобактерной терапии (АГБТ) в этиологии и патогенезе ПБ.

Проведена оценка эффективности флуоресцентной эзофагоскопии в диагностике ПБ.

Проведено проспективное и ретроспективное исследование ploидности и пролиферативной активности клеток слизистой в очагах ПБ в динамике и на основании этого разработан дифференцированный подход к пациентам с кишечной метаплазией без дисплазии.

Проведено исследование нарушений оксидантно/антиоксидантного равновесия крови пациентов с ПБ, как предрасполагающего фактора канцерогенеза, разработана константа равновесия и проведен анализ динамических изменений этого показателя в процессе лечения.

Разработана шкала достижения целей (ШДЦ) позволяющая провести объективную комплексную оценку эффективности различных схем лечения пациентов ПБ.

Практическая значимость.

Разработана лечебно-диагностическая программа, целью которой является максимально ранняя диагностика заболевания и дальнейшее максимально эффективное проведение лечебных мероприятий

В рамках программы разработаны различные схемы терапии пациентов с ПБ в зависимости от особенностей эндоскопической картины, данных цитоморфологического и иммунологического исследований, уровня секреции, характера желудочно-пищеводного рефлюкса, наличия Нр, оксидантного/антиоксидантного статуса.

На основании разработанной ШДЦ проведена сравнительная характеристика эффективности различных схем комплексной консервативной терапии и эндохирургических методов лечения: аргоноплазменной коагуляции и фотодинамической терапии в различных группах пациентов с ПБ

Базы проведения научного исследования.

Отделение эндоскопических методов исследования Медицинского центра Банка России.

Отделение эндоскопических и физических методов диагностики и лечения опухолей ФГУ «Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Росмедтехнологий»

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Создание оптимальной программы обследования пациента включающей в себя данные эндоскопического обследования, цитоморфологического исследования биопсийного материала, оценку пролиферативной активности и ploидности клеток, общеклиническое и лабораторное обследование с учетом данных оксидантного/антиоксидантного статуса позволяет дифференцированно подходить к постановке диагноза и оценивать риск неопластической прогрессии у каждого отдельного пациента.

2. Комплексная оценка состояния пациента позволяет четко определить показания к консервативной терапии, органосохраняющим операциям у пациентов с диспластическими изменениями слизистой и ранней формой АП, а также к хирургическому лечению - резекции грудного отдела пищевода и кардиального отдела желудка с формированием пищеводно-желудочного анастомоза и расширенной лимфодиссекцией – операция типа Льюиса.

3. Мониторинговое наблюдение за пациентами, позволяет установить динамичный характер выявленных изменений и зависимость его от соблюдения принципов проводимого лечения, а также от общеклинического состояния пациента, наличия сочетанной патологии со стороны других органов и систем.

4. Оценка показателей ploидности и пролиферативной активности может достоверно служить фактором прогноза неопластической прогрессии клеток в очагах ПБ в отношении АП.

Апробация работы.

Основные положения и материалы диссертации доложены и представлены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах:

- IX Всероссийская гастроэнтерологическая неделя, Москва, 2003;
- XII Всероссийская гастроэнтерологическая неделя, Москва, 2006;
- XIII Всероссийская гастроэнтерологическая неделя, Москва, 2007;
- V съезд Всероссийского научного общества гастроэнтерологов, Москва, 2007г.;
- XII Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии, Москва, 2008г.;
- VII съезд Всероссийского научного общества гастроэнтерологов, Москва, 2009г.;

В указанных работах и докладах полностью отражены фактические материалы и сделанные автором заключения и выводы.

Апробация диссертации состоялась на межотделенческой конференции ФГУ «Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена» 03 февраля 2009 г.

Внедрение результатов в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения эндоскопических методов исследования Медицинского центра Банка России и отделения эндоскопических и физических методов диагностики и лечения опухолей МНИОИ им.П.А. Герцена. Научные положения и практические рекомендации, разработанные в диссертации, использованы в материалах методических рекомендаций и пособий для врачей. Материалы исследования излагаются в лекциях и докладах на заседаниях Московского эндоскопического общества, а также ежегодной Всероссийской гастроэнтерологической неделе и съездах Всероссийского научного общества гастроэнтерологов.

Публикации.

За период написания диссертации опубликовано 15 печатных работ, по теме диссертации - 13 работ, среди них 8 статей в центральной печати и 5 тезисов в материалах научных конференций и съездов.

Объем и структура диссертации.

Материалы диссертации изложены на 240 страницах машинописного текста, иллюстрированы 81 таблицей и 32 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 123 источника: из них - 30 отечественных и 93 зарубежных.

Материалы и методы.

Общая характеристика больных.

В работе проанализированы данные 1394 пациентов, обследованных в Медицинском центре Банка России и МНИОИ им. П.А.Герцена в период с 1996 по 2008год, с направительным диагнозом ГЭРБ. Среди них 657 (47,1%)

мужчин и 737 (52,9%) женщин в возрасте от 18 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 11,1$ лет.

Характеристика пациентов по возрасту и времени наблюдения приведена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов по возрасту и времени наблюдения.

| Время наблюдения (годы) | 1-4 | 5-8 | 9-12 | |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Количество пациентов(%) | 482 (34,6) | 598 (42,9) | 314 (22,5) | 1394 (100) |

В результате проведенных диагностических мероприятий, диагноз ПБ бы поставлен 174 пациентам (12,5% от числа всех обследованных) (табл. 2). Из них 94 (54,0%) мужчин и 80 (46,0%) женщин в возрасте от 29 до 81 года. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 13,8$ лет.

Характеристика пациентов с ПБ по возрасту и времени наблюдения приведена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ПБ по возрасту и времени наблюдения.

| Время наблюдения (годы) | 1-4 | 5-8 | 9-12 | |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Количество пациентов(%) | 53 (30,5) | 62 (35,6) | 59 (33,9) | 174(100) |

Диагноз ПБ ставился в том случае, если хотя бы в одном из множественных биоптатов, взятых из пищевода при ЭГС, был выявлен цилиндрический эпителий. В случае гетерогенности изменений пациента относили к той или иной группе в зависимости от наличия наиболее тяжелых морфологических изменений.

В соответствии с критериями Американского общества гастроэнтерологов и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии пациенты в зависимости от данных морфологического исследования были распределены по группам (табл. 3).

Таблица 3. Статистическая характеристика групп пациентов с ПБ в зависимости от морфологических изменений.

| Тип метаплазии | Число пациентов (% от общего числа) |
|--|-------------------------------------|
| Желудочная метаплазия (ЖМ) | 49(28,2%) |
| Кишечная метаплазия (КМ) | 81(46,6%) |
| Кишечная метаплазия с дисплазией (КМ+Д) от легкой до тяжелой степени | 40 (22,9%) |
| Аденокарцинома пищевода (АП) | 4 (2,3%) |
| Всего | 174 (100%) |

Характеристика методов исследования и лечения.

Все пациенты прошли обследование и лечение в соответствии с программой, представленной в виде разработанной нами технологической карты (табл. 4).

Таблица 4. Технологическая карта ведения пациентов с ГЭРБ.

| Место | Поликлиника | Приемное отделение | Терапевтическое отделение | Поликлиника |
|---|---|---------------------------------|------------------------------|--|
| Продолжительность | 1-10 день | 1 час (2 ч при выполнении ЭГДС) | 11-30 день | Диспанс. наблюдение. Снимается с учета через 3 г, если нет обострения морфологи-ческого субстрата (КМ) |
| Кто ведет | Терапевт или гастроэнтеролог | Терапевт | Гастроэнтеролог или терапевт | Терапевт или гастроэнтеролог |
| Общеклини-ческое обследование | | | | |
| Оценка характерных и нехарактерных клинических проявлений | Наличие или отсутствие, степень выраженности, характер симптомов : Изжога, отрыжка, срыгивание пищи, дисфагия, боли в эпигастральной области, боли за грудиной и/или в грудной клетке, одинофагия, ощущение кома в горле, боль в ухе и нижней челюсти, кашель | | | + |
| Пальцевое ректальное исследование. | При подозрении на кровотечение | | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| Консультации | 1) хирурга при наличии симптомов осложнения заболевания: кровотечение, стриктура, нарушенная эвакуация, 2) пульмонолога при наличии внепищеводных осложнений со стороны бронхолегочной системы 3) кардиолога при наличии изменений на ЭКГ 4) ЛОР – врача при наличии внепищеводных ЛОР-осложнений 5) онколога (по показаниям) | | | |
| Инструментальные исследования | | | | |
| ХромоЭГДС с применением различных типов витальных красителей и прицельной биопсией, или ZOOM-, или NBI-эндоскопия | + | + (проводится в приемном или коечном отделении, если не проведена на догоспитальном этапе) | | |
| ЭГДС (повторная) с проведением витального окрашивания, ZOOM- или NBI – исследования | + | | + | ЖМ- через 2года КМ без дисплазии- через 1год КМ +Д лег.ст. ч/з 1, 3, 6 (в дальней-шем через 1 КМ +Д тяж. ст. через 1м в дальнейшем пациент переходит в др. группу и решается вопрос об эндо леч. |
| Гисто/цитологическое исследование биопсийного материала | + | | + | + |
| <u>Исследование желудочной секреции</u> (возможно при проведении ЭГДС) | + | + | + | + |
| Р-контрастное иссл. верхних отделов желудочно-кишечного тракта (при ГПОД, коротком пищеводе, стриктуре, подозрении на рак) | + | | + | + |
| Р-графия грудной клетки (при наличии внепищеводных бронхолегочных осложнений ГЭРБ) | + | | + | По показаниям |

| | | | | |
|--|---|---|--|-----------------|
| УЗИ органов брюшной полости (при сочетании с патологией гепато-билиарной системы, желчным рефлюксом и наличием УЗИ бр. п-ти более 3мес.назад) | + | | + | По показаниям |
| ЭКГ (при наличии болей в грудной клетке и за грудиной) | + | + | + | По показаниям |
| Лабораторные исследования | | | | |
| Клинический ан крови, ретикулоциты | + | + | +1 раз в 10 дн при отсутствии отклонений | + По показаниям |
| Ан мочи | | | +1 раз в 5 дней | |
| Ан кала на скрытую кровь | + | | + | + |
| Биох. ан крови, электролиты, Fe, К | | | + | |
| Коагулограмма (при проведении пациенту эндоскопического или оперативного лечения в амбулаторных или стационарных условиях)) | + | | + | |
| НBS, анти-HCV, RW, ВИЧ | + | | + | |
| Группа крови, Р-фактор | + | | | |
| СЭА, СА 19-9, СА 72-4 (при подозрении на онкологический процесс) | + | | + | + |
| Исследование факторов повышенного канцерогенного потенциала | | | | |
| Оценка оксидантного/антиоксидантного равновесия | + | | + | + |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| Иммунологическое исследование биопсийного материала | | | + проточная цитофлуориметрия проводится для оценки ИП и ИА у пац. с КМ | |
| Флуоресцент-ная эндоскопия (ФЛ) | + | | + (при КМ +Д или КМ с высокими показателями ИП) | + |
| Проведение эндоУЗИ | | | + при подозрении или обнаружении АП с целью определения глубины инвазии | |
| Оценка риска развития осложнений | Оценивается риск развития кровотечения , стриктуры и предрасположенности к онкогенезу (АП) по данным ЭГДС, морфологического и иммунологического исследования биопсийного материала и ФЛ) . | | | |
| Индикаторы качества | 1.Ранняя диагностика ПБ 2. Раннее выявление диспластических изменений слизистой пищевода и определение предрасположенности к онкогенезу | | | |
| Лечебные мероприятия | | | | |
| Ингибиторы протонной помпы | + | | + не менее 12 недель | + |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Препараты дезоксихолевой кислоты при желчном рефлюксе | + | | + не более 2недель | + |
| Антациды для купирования боли и изжоги, цитопротекторы | + | | + | + |
| Прокинетики для нормализации работы НПС и моторики верхних отделов ЖКТ (но не при стриктуре!) | + | | + не более 4 недель | + |
| Антибактериальные препараты (при наличии Нр) | + | | + | + |
| Антиоксидант-ная терапия | + | | + курсами по 4недели – 1раз в полгода | + |
| Индикаторы качества | 3. Назначение адекватной корригирующей консервативной терапии. | | | |
| Эндохирургическое лечение | | | + (при наличии КМ с тяжелой дисплазией I или КМ с высокими показателями ИП, сохраняющимися через 1месяц после проведения адекватной консервативной терапии) | |
| Хирургическое лечение | | | + (при развитии АП с инвазией глубже верхней трети подслизистого слоя на фоне ПБ после перевода пациента в хирургическое отделение) | |
| Индикаторы качества | 4. Своевременное проведение эндохирургического и хирургического лечения с последующим проведением консервативной терапии и реабилитационных мероприятий. | | | |
| Индикаторы качества | 5. Регресс клинических, эндоскопических и морфологических проявлений | | | |
| Образование пациента | Беседы об изменении образа жизни (отказе от курения, коррекции диеты и пациента, коррекции режима питания и т.д.) | | | |
| Критерии выписки | | | | |
| | 1. Стойкое купирование симптомов ГЭРБ 2. Положительная эндоскопическая динамика, подтвержденная гистологическим, цитологическим и иммунологическим исследованием биопсийного материала | | | |
| Типичные технологические нарушения | | | | |

| | |
|--|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Не проведена ХРОМОЭГДС с применением витальных красителей 2. Не проведено рентгенологическое исследование при с-мах нарушении эвакуации 3. Не проведен Р-графия грудной клетки (при наличии внепищеводных бронхолегочных осложнений) 4. Не проведена консультация пульмонолога при наличии внепищеводных бронхо-легочных осложнений. 5. Не проведена консультация ЛОР –врача при наличии внепищеводных ЛОР-осложнений 6. Не проведена терапия ИПП 7. Не проведена терапия антиоксидантами 8. Не проведена антибактериальная терапия при наличии НР 9. Проведена терапия кислотоснижающими препаратами при щелочном рефлюксе 10. Не проведено эндохирургическое лечение при тяжелой дисплазии (через 1мес. после неэффективной консервативной терапии) 11. Нарушение сроков динамического наблюдения за пациентами с ПБ |
|--|---|

Основным скрининговым методом диагностики ПБ являлась ЭГС в различных модификациях.

Учитывая продолжительный характер проводимого исследования, были применены различные типы эндоскопического исследования в соответствии с темпами развития эндоскопической техники и технологий (табл.3).

Таблица 5. Статистическая характеристика эндоскопических методов исследования, проведенных пациентам с ГЭРБ

| Метод исследования | Число пациентов | Число исследований |
|--------------------|-----------------|--------------------|
| ЭГС | 421 | 726 |
| ХРОМОЭГС | 565 | 1275 |
| ZOOM- | 345 | 609 |
| NBI- | 63 | 128 |
| Всего | 1394 | 2738 |

Эндоскопическая рН-метрия проводилась непосредственно во время ЭГС с помощью рН-зондов и ацидогастрометра АГМ-03, Исток (Россия).

Флуоресцентные исследования (ФЛ) проводились в отделении эндоскопических и физических методов диагностики и лечения опухолей (руководитель – проф. В.В. Соколов) МНИОИ им. П.А. Герцена.

Методом исследования являлась лазер-индуцированная локальная спектрофотометрия. Для обследования пациентов с ПБ применялся препарат Аласенс и было использовано излучение с длиной волны 442нм, 510нм и 532нм (в синей части спектра). Для интерпретации данных использовали величину относительного диагностического параметра Df, которую определяли по соотношению интегральных интенсивностей регистрируемого спектра в диапазоне флуоресценции протопорфирина IX на 620÷650 нм и аутофлуоресценции на 555÷585 нм, соответственно.

Все полученные при ЭГС биоптаты и отпечатки с них направлялись на плановое гистологическое, цитологическое и, в ряде случаев, иммунологическое исследования (табл.4)

Таблица 6. Статистическая характеристика методов исследования биопсийного материала

| Метод исследования | Число пациентов | Число исследований |
|---------------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Гистологическое | 1394 | 2738 |
| Цитологическое | 1394 | 2738 |
| Определение контаминации слизистой Нр | 1394 | 2738 |
| Иммунологическое | 56 | 112 |

Иммунологические исследования проводились с целью изучения ploидности хромосомного набора и активности пролиферации клеток цилиндрического эпителия.

Особое место в лабораторном обследовании занимали показатели *оксидатного-антиоксидантного статуса* крови пациента.

Нами было предложено исследовать соотношение в крови перекисного окисления липидов (ПОЛ) и общей антиоксидантной активности

(АО), что было представлено как константа оксидантного/антиоксидантного равновесия (К):

$$K = \frac{Л}{АО}$$

К характеризует сдвиг оксидантного/антиоксидантного равновесия в ту или иную сторону, что позволило в дальнейшем включить антиоксиданты в корригирующую консервативную терапию пациентов с ПБ.

Показатель К был исследован в динамике как общий показатель предрасположенности организма к канцерогенезу.

Лечение пациентов с ПБ включало: консервативную терапию, а также по показаниям эндохирургическое и/или хирургическое лечение.

Комплексная консервативная терапия в зависимости от особенностей эндоскопической картины, данных цитоморфологического и иммунологического исследований, уровня секреции, характера желудочно-пищеводного рефлюкса, наличия хеликобактерной инфекции, оксидантного/антиоксидантного статуса проводилась всем без исключения пациентам.

Эндохирургическое лечение включало следующие методы: электрокоагуляция(ЭК), аргоплазменная коагуляция (АПК), фотодинамическая терапия (ФДТ) и эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭР).

Хирургическое лечение - резекция грудного отдела пищевода и кардиального отдела желудка с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости с расширенной лимфодиссекцией (операция типа Льюиса)

Статистическая обработка данных.

В диссертации описано значительное количество методов диагностики, результаты которых дают в свою очередь большое число параметров, которые рассматриваются в динамике. В связи с этим необходимым является наличие инструмента для дальнейшей оценки проведенного лечения, анализа удач и неудач проведенной работы.

Для сравнения ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с ПБ была разработана *шкала достижения целей*, которая предлагает схему систематической динамической оценки и планирования лечения с учетом реальных целей и возможностей проводимого лечения.

Для этого были определены показатели, которые считаются наиболее важными для исследуемой патологии и ожидаемые результаты. Наиболее вероятный результат, ожидаемый в случае эффективности лечения или вмешательства, был обозначен как «0». Оставшиеся уровни целей были заполнены в графах возможных результатов: гораздо хуже, чем ожидалось (-2), несколько хуже, чем ожидалось (-1), несколько лучше, чем ожидалось (+1) и гораздо лучше, чем ожидалось (+2).

После прохождения заранее определенного временного интервала производилась оценка эффективности проведенного лечения по уровню достижения целей: общий балл достижения целей определяли по таблице в зависимости от суммарного числа результатов. Путем простой статистической обработки оценивали насколько полученный результат отличался от реально ожидаемого в 50баллов, а также от полученного в результате применения другого метода или схемы лечения (табл.7,8).

Таблица 7. Шкала достижения целей.

| Проверьте, обсудили ли врач и пациент шкалу в деталях | Название целей | | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ |
| Достижение целей и уровни | Цель 1 Исчезновение изжоги | Цель 2 Необходимость ограничений по диете (по рекомендациям П. Григорьева) | Цель 3 Необходимость приема ИПП | Цель 4 Нормализация рН в пищеводе | Цель 5 Нормализация эндоскопической картины (по Savary-Miller) |
| Наихудший результат терапии (-2) | Сохраняется постоянная изжога, особенно в ночные часы | Строгое соблюдение режима питания (включая все пункты по рекомендациям П. Григорьева) | Постоянный прием ИПП | рН= 1,0-2,3 | Рефлюкс-эзофагит 4-5 степени |
| Меньший успех терапии, чем ожидалось(-1) | Сохраняется частая изжога, 2-3 раза в неделю | Соблюдение режима питания (включая 1- 6 пункты) | Прием ИПП при появлении изжоги (2-3 раза в неделю) | рН= 2,4-3,9 | Рефлюкс-эзофагит 1 степени (эритема, эрозии) |
| Ожидаемая степень успеха терапии (0) | Изжога отсутствует при соблюдении режима питания | Соблюдение режима питания (включая 1-3 пункты) | Прием ИПП при нарушениях режима питания (не чаще 1раза в неделю) | рН= 4,0-5,5 | Рефлюкс-эзофагит 1 степени (эритема) |
| Большой, чем ожидалось успех терапии (+1) | Изжога отсутствует при незначительных нарушениях в режиме питания | Соблюдение режима питания (включая 1 пункт) | Прием ИПП при нарушениях режима питания (не чаще 1раза в месяц) | рН= 4,0-5,0 | Рефлюкс-эзофагит 1 степени (незначительная эритема) |
| Наибольший ожидаемый успех терапии (+2) | Изжога отсутствует, даже после погрешностей в режиме питания | Соблюдение режима питания не требуется | Прием ИПП не требуется | рН= 4,0 | Данных за рефлюкс-эзофагит нет |

| Проверьте, обсудили ли врач и пациент шкалу в деталях | Название целей | | | | |
|---|--|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ | Да__ Нет__ |
| Достижение целей и уровни | Цель 6 Нормализация гисто-/цитологической картины в пищеводе | Цель 7 Нормализация данных ФЛ | Цель 8 Нормализация ИП | Цель 9 Нормализация К | Цель 10 Удовлетворенность лечением |
| Наихудший результат терапии (-2) | Сохраняется дисплазия цилиндрического эпителия 1-3 степени | 13,2±6,8 | 22,5±3,8 | 2,7±0,2 | Не удовлетворен |
| Меньший успех терапии, чем ожидалось (-1) | Сохраняется кишечная метаплазия в пищеводе (без дисплазии) | 1,7±1,3 | 17,5±4,8 | 2,2±0,2 | Не совсем удовлетворен |
| Ожидаемая степень успеха терапии (0) | Произошла регрессия кишечной метаплазии в желудочную | 2,0±1,3 | 12,5±4,2 | 1,7±0,2 | Удовлетворен |
| Большой, чем ожидалось успех терапии (+1) | Произошла регрессия кишечной метаплазии в желудочную, а частично и в плоский эпителий. | 3,0±1,5 | 11,5±1,6 | 1,3±0,2 | Эффект от лечения превзошел мои ожидания |
| Наибольший ожидаемый успех терапии (+2) | Произошла полная регрессия метаплазии и на месте очагов ПБ определяется плоский эпителий | 3,0±1,5 | 9,8±2,4 | 1,3±0,2 | Я выздоровел |

Преимуществами такой оценки являются:

- 1) Простое определение общего показателя достижения цели;
- 2) Выявление того звена в состоянии и лечении пациента, которое является «камнем преткновения» в достижении поставленной врачом цели, с целью проведения дальнейшей коррекции именно в этом направлении;
- 3) Четкая сравнительная характеристика по конкретным пунктам состояния пациента в динамике;
- 4) Создание необходимого согласия между врачом, пациентом и его родственниками (учитывая наличие подобного пункта в 1-й строке таблицы над каждой конкретной целью)
- 5) При проведении статистической обработки данных возможность проведения сравнительной характеристики общей суммарной оценки достижения целей в различных группах пациентов, даже если количество поставленных при диагностике и лечении целей было различно для каждого пациента.

Динамическое наблюдение пациентов проводилось в течение от 3 до 12 лет. Средняя продолжительность динамического наблюдения составила $7,2 \pm 2,4$ года.

Периодичность осмотров соответствовала срокам динамического наблюдения рекомендуемым Американским обществом гастроэнтерологов, отраженным в технологической карте (табл.4).

Статистическая обработка данных была произведена с использованием встроенных функций программных пакетов и Microsoft Excel 2003.

Результаты собственных исследований.

Сравнительная характеристика эндоскопических методик.

Проведенная сравнительная характеристика эндоскопических методов диагностики выявила следующие данные, представленные в таблице 9.

Таблица 9. Сравнительная характеристика эндоскопических методов диагностики ПБ.

| <i>Эндоскопический метод</i> | <i>Число пациентов</i> | <i>Число исследований</i> | <i>Чувствительность %</i> | <i>Специфичность %</i> |
|---|------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Стандартная ЭГС | 421 | 726 | 88 | 70 |
| ХРОМОЭГС с окрашиванием 2,5% раствором Люголя | 366 | 739 | 93 | 69 |
| ХРОМОЭГС с окрашиванием 0,2% раствором метиленового синего | 125 | 326 | 74 | 80 |
| Орошение 1,5% уксусной кислотой + осмотр с увеличением | 345 | 609 | 91 | 92 |
| Сочетание 0,2% раствора метиленового синего и 2,5% раствора Люголя | 35 | 62 | 81 | 84 |
| Сочетание 0,2% раствора метиленового синего и 1,5% раствора уксусной кислоты. | 39 | 148 | 94 | 93 |
| NBI-эндоскопия | 63 | 128 | 91 | 96 |
| Всего | 1394 | 2738 | | |

Согласно приведенным в таблице данным стандартная ЭГС обладает низкими показателями чувствительности (88%) и специфичности (70%), в связи с чем не может быть рекомендована как скрининговый метод первичного обследования пациентов с симптомами ГЭРБ.

ХРОМОЭГС с окрашиванием 2,5% раствором Люголя слизистой оболочки пищевода имеет достаточно высокую чувствительность (93%), проста в применении, имеет низкую себестоимость и позволяет выявить весь спектр изменений слизистой пищевода. В связи с чем может использоваться как скрининговый метод при первичном осмотре в широкой эндоскопической практике.

Однако низкая специфичность метода (69%) не позволяет рекомендовать его в плане прицельной диагностики и динамического наблюдения пациентов с ПБ.

Наиболее чувствительными (91% в обоих случаях) и специфичными (92% и 96% соответственно) в диагностике ПБ и динамическом наблюдении

являются уточняющие эндоскопические методики ZOOM и NBI-эндоскопии. Оба метода могут быть рекомендованы для диагностики и динамического наблюдения пациентов с ПБ. Однако применение их требует наличия дорогостояще аппаратуры, что доступно только ведущим эндоскопическим центрам.

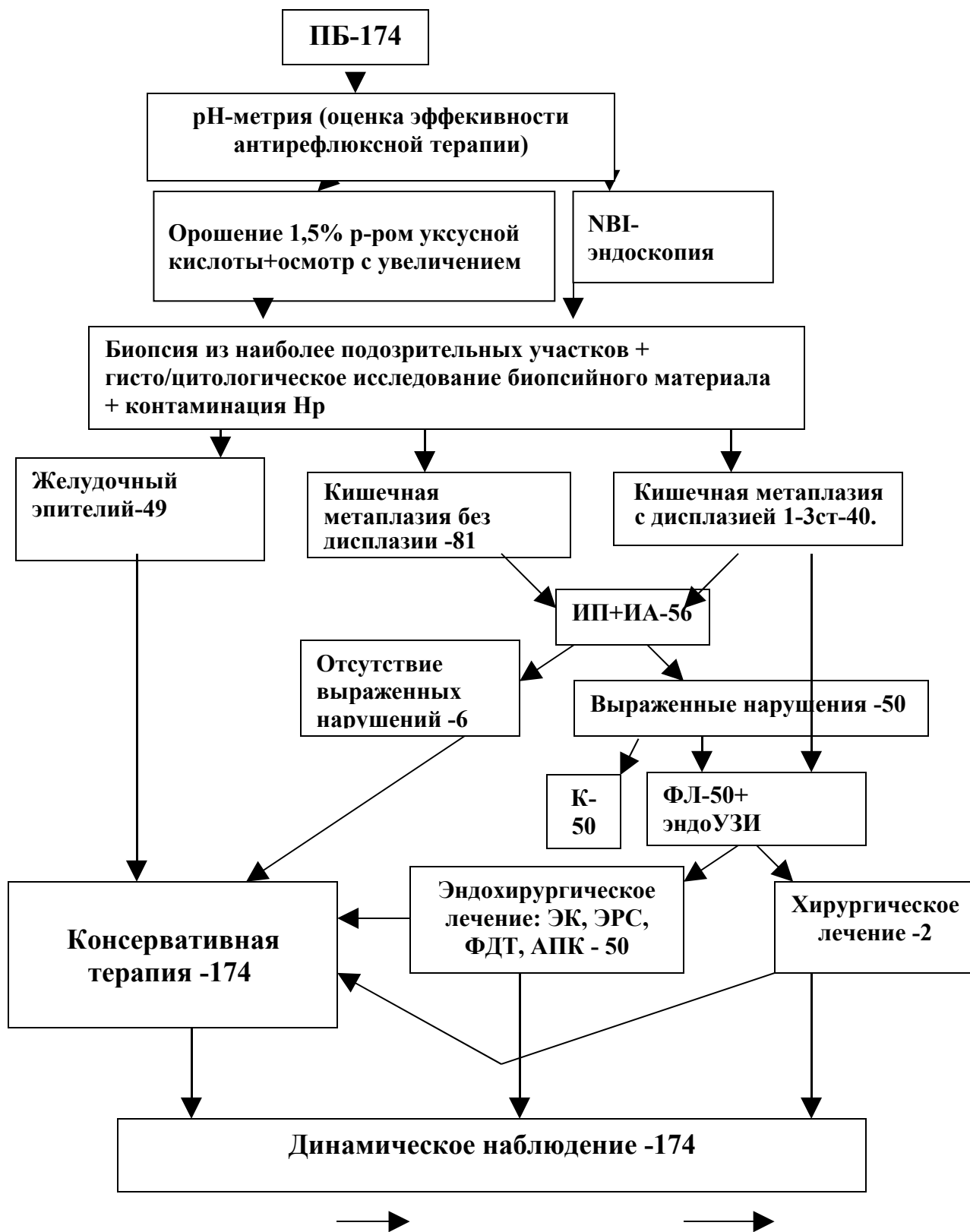
Разработанный метод использования 1,5% раствора уксусной кислоты и 0,2% раствора метиленового синего позволил повысить чувствительность и специфичность последнего (93 и 94% соответственно) по сравнению с использованием реагентов в монорежиме. Метод также может быть отнесен к уточняющим методикам и рекомендован для диагностики и динамического наблюдения пациентов с ПБ в широкой эндоскопической практике.

Алгоритм обследования и лечения пациентов с ПБ.

В результате проведенных исследований был разработан алгоритм обследования и лечения пациентов с установленным диагнозом ПБ (схема).

Разработанный алгоритм позволил дифференцированно подходить к оценке риска неопластической прогрессии у каждого отдельного пациента, а также сформулировать показания к консервативной терапии, эндохирургическому и хирургическому лечению.

Схема 1 последовательности диагностических и лечебных мероприятий, проводимых пациентам с ПБ в ходе динамического наблюдения



Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе ПБ.

С целью определения роли хеликобактерной инфекции и антихеликобактерной терапии в этиологии и патогенезе пищевода Барретта было проведено исследование контаминации Нр очагов ПБ. В ходе работы был проведен ретроспективный анализ по выявлению корреляции между тяжестью выявленных морфологических изменений и ранее проводимой АГБТ, а также анатомическими особенностями в области кардиоэзофагеального перехода. На основании полученных данных была отмечена обратная корреляция между тяжестью морфологических изменений и % обсемененности. (табл.10).

Таблица 10. Соотношение морфологических изменений слизистой пищевода, ранее проведенной АГБТ и сократительной функцией НПС.

| Тип метаплазии | Число пациентов | Контаминация Нр слизистой пищевода (% от общего числа) | Ранее проведенная АГБТ | Недостаточность |
|-------------------------------------|------------------|--|------------------------|------------------|
| ЖМ | 49 (28,2) | 17 (9,8) | 12(6,9) | 10 (5,9) |
| КМ | 81(46,5) | 7(4,0) | 18(10,3) | 15 (8,3) |
| КМ+Д (от легкой до тяжелой степени) | 40(23,0) | 5(2,9) | 11(6,3) | 8 (4,7) |
| АП | 4 (2,3) | 0 | 1 (0,6) | 1(0,6) |
| Всего (%) | 174 (100) | 29 (16,7) | 42 (24,1) | 34 (19,5) |

Анализ полученных данных выявил, что большая часть пациентов (19,5%), у которых был поставлен диагноз ПБ на фоне ранее проведенной АГБТ имели недостаточность замыкательной функции НПС.

В результате проведенной работы был сделан вывод, что Нр инфекция не является этиологическим фактором в развитии пищевода Барретта, однако АГБТ, результатом которой является восстановление секреторных свойств слизистой желудка в сочетании с недостаточностью замыкательной функции НПС может являться одним из патогенетических факторов болезни.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1) по мере гистологического прогрессирования патологического процесса от метаплазии к дисплазии и аденокарциноме пищевода наблюдается повышение % клеток с анеуплоидным набором хромосом, а также индекса пролиферации;

2) ИП является достаточно стабильным показателем предрасположенности организма к онкогенезу и мало изменяется в результате лечения;

3) ИА является лабильным показателем, который может снижаться до нормальных цифр при адекватно проведенной терапии;

4) наличие повышенного ИА при наличии КМ без дисплазии в пищеводе может служить объективным показателем неопластической прогрессии.

Роль нарушений оксидантного/антиоксидантного равновесия в патогенезе ПБ.

В соответствии с разработанными нами критериями, 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчин в возрасте 39 до 62 лет), у которых была выявлена анеуплоидия в сочетании с повышенным ИП, были отнесены к группе повышенного риска развития АП. Им были проведены исследования К оксидантного/ антиоксидантного статуса и ФЛ исследования.

Целью исследований К было определение общей предрасположенности организма пациента к онкогенезу.

Показатели оксидантно/антиоксидантного равновесия до лечения представлены в таблице 13.

Таблица 13. Соотношение показателей К и морфологических изменений.

| Диагноз | К (N<2) |
|---|------------|
| КМ+Д | 2,5 ± 0,3 |
| КМ без Д в сочетании с онко-патологией другой локализации | 2,1 ± 0,2 |
| КМ без Д (длительная неэффективная терапия) | 1,7 ± 0,2 |
| АП | 2,5 ± 0,3 |

Полученные данные свидетельствуют о более выраженных изменениях К у пациентов с наличием диспластических изменений СОП и у пациентов с наличием онкопатологии другой локализации (при отсутствии дисплазии в пищеводе), а также выраженное повышение К у пациентов с АП. Эти данные позволили нам предположить, что:

- 1/ показатель К можно рассматривать как фактор общей предрасположенности организма к канцерогенезу;
- 2/ нарушения оксидантного/антиоксидантного равновесия нуждаются в адекватной корригирующей терапии, курс которой должен быть включен в схему лечения пациентов с ПБ.

Роль локальной флуоресцентной спектроскопии в диагностике пациентов с ПБ.

Целью ФЛ исследований было выявление очагов тяжелой дисплазии и ранней формы АП на фоне ПБ, особенно в случае сочетания

Анализ полученных результатов ФЛ представлен в таблице 14.

Таблица 14. Таблица 13. Соотношение показателей Df и морфологических изменений.

| Диагноз | Df | Общее число пациентов |
|--|----------|-----------------------|
| КМ+Д | 13,2±6,8 | 38 |
| КМ без Д в сочетании с онкопатологией другой локализации | 1,7±1,3 | 4 |
| КМ без Д (длительная неэффективная терапия) | 1,7±1,3 | 4 |
| АП | 21,2±5,8 | 4 |
| Всего | | 50 |

Анализ полученных результатов ФЛ исследований показал, что минимальные значения Df регистрировались в очагах КМ. В случае КМ +Д величина Df возрастала, наибольшие значения Df регистрировались в очагах АП. По данным повторного гистологического исследования прицельно взятого биопсийного материала у 3 пациентов с КМ (при длительном неэффективном лечении) была выявлена дисплазия различной степени, а в 2 случаях на фоне КМ с дисплазией – АП, что позволило изменить лечебную тактику и добиться значимых результатов .

Лечение.

В результате применения диагностического алгоритма и в соответствии с полученными результатами, все пациенты были подразделены на следующие группы для проведения лечебно-оперативных мероприятий (табл. 15).

Таблица 15. Статистические данные по группам в зависимости от типа проводимого лечения

| Тип проводимого лечения | Число пациентов (%) |
|--------------------------------|----------------------------|
| Консервативная терапия | 122(70,2) |
| Эндохирургическое лечение | 50(28,7) |
| Хирургическое лечение | 2(1,1) |
| Всего | 174 (100) |

Комментируя данные таблицы, следует отметить, что все группы пациентов получали консервативную терапию и находились под динамическим наблюдением.

Консервативная терапия .

Основными принципами консервативной терапии ПБ, позволяющими добиться стойкой ремиссии являются: длительность, непрерывность и соблюдение сроков динамического наблюдения.

Использовали следующие группы препаратов: 1/ингибиторы протонной помпы (ИПП) (при кислотном рефлюксе), 2/ингибиторы дезоксихолевой кислоты (при желчном рефлюксе), 3/ H_2 -блокаторы, 4/антациды, 5/цитопротекторы, 6/прокинетика, 7/антиоксиданты (АО), 8/антибиотики, при наличии Нр (АБ), 9/ингибиторы СОХ-2(циклооксигеназы-2).

В нашей работе пациенты в зависимости от выявленного гастроэзофагеального рефлюкса были распределены следующим образом:

Таблица 16. Типы рефлюкса, выявленные при эндогастральной рН-метрии.

| Тип рефлюкса | Число пациентов (%) |
|--------------|---------------------|
| Кислый | 154 (88,5) |
| Щелочной | 10 (5,75) |
| Желчный | 10 (5,75) |
| Всего | 174 (100) |

Наибольшее количество пациентов с кислым ГЭР сделало необходимым проведение сравнительной характеристики различных фармакопрепаратов из группы ИПП,

Сравнительная характеристика ИПП.

Сравнительная характеристика эффективности применения 5 препаратов, относящихся к группе ИПП была проведена по методу конвертов.

Полученные данные представлены в таблице. 12.

Таблица 17. Сравнительная характеристика эффективности применения ИПП.

| ИПП | Дозировка | Число пациентов (% от общего числа) | Средний результат по ШДЦ |
|--------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| омез | 1 капсх2раза/день | 32 | 50,2±3,5 |
| ультоп | 1 капсх2раза/день | 32 | 48,4±3,2 |
| лосек | 1 капсх2раза/день | 36 | 49,2,2±2,5 |
| париет | 20мгх2раза/день | 38 | 51,2±3,7 |
| нексиум | 20мгх2раза/день | 16 | 49,6±3,0 |
| Всего | | 154 | 49,7±3,2 |

Полученные данные свидетельствуют о том, что статистически достоверной разницы при использовании различных препаратов этой группы не было выявлено ($p=0,14$). Важно лишь соблюдение

вышеуказанных принципов длительности и непрерывности приема при назначении адекватных доз медикаментов.

Сравнительная характеристика эффективности применения различных схем консервативной терапии пациентов с ПБ

На практике нами были применены следующие схемы консервативной терапии пациентов:

I/ ИПП+АБ

II/ ИПП+ H2-блокаторы+АО

III/ ИПП + H2-блокаторы +АБ + АО

IV/ Урсосан + H2-блокаторы +АБ + АО

V/ ИПП + АБ + ингибиторы СОХ-2

VI / ИПП + цитопротекторы + прокинетики

Анализ проведенной терапии с применением различных схем проводился только среди пациентов получавших только консервативную терапию.

При анализе результатов проведенной консервативной терапии были сделаны следующие выводы:

1/ наиболее эффективной для лечения пациентов с ПБ является схема консервативной терапии, включающая в себя ИПП + H2-блокаторы +АБ + АО;

2/ наименее результативной была схема, включающая ИПП + цитопротекторы + прокинетики

3/ лучших результатов в процессе лечения удалось добиться в группе пациентов с КМ

Исследование факторов повышенного канцерогенного потенциала позволило сформулировать показания к **эндохирургическому лечению** пациентов с ПБ: 1/ АП ранняя форма;

2/ наличие тяжелой дисплазии в слизистой оболочке ПБ и неэффективность консервативной терапии в течение 1месяца;

3/ длительно существующая (>1года) дисплазия легкой степени на фоне адекватной консервативной терапии

4/ длительно существующая (>1года) КМ при наличии достоверно повышенных показателей ИП и ИА ($p>0,05$) на фоне адекватной консервативной терапии.

Эндохирургическое лечение было проведено 50 пациентам с ПБ. (27 женщин и 23 мужчин в возрасте 39 до 62лет) Статистическая характеристика методов и результаты проведенного лечения представлены в таблице 18.

Таблица 18. Статистическая характеристика эндохирургических методов и результаты проведенного лечения

| Эндохирургические методы Число пац. | Результаты проведенного лечения |
|---|---------------------------------|
| 7ЭК | 46,9±1,4 |
| АПК29 | 50,1±1,3 |
| 10ФДТ | 48,5±1,2 |
| ЭРС4 | 48,1±2,1 |
| Всего50 | 48,4±2,5 |

Анализ проведенного эндохирургического лечения позволил сделать выводы: 1/ все эндохирургические вмешательства должны выполняться по строгим показаниям;

2/ обязательным является сочетание эндохирургического лечения и консервативной терапии, как в плане предоперационной подготовки, так и в послеоперационном ведении пациента;

3/ динамическим наблюдение пациентов должно проводиться в установленные сроки;

4/ оценка ploидности и пролиферации клеток в очагах ПБ позволяет оценить результаты проведенного лечения в плане наличия канцерогенного потенциала с целью дальнейшей коррекции;

5/ методики АПК и ФДТ являются сравнимыми по своим результатам, но должны применяться у различных групп пациентов, учитывая их индивидуальные особенности каждого метода.

Хирургическое лечение.

Резекция грудного отдела пищевода и кардиального отдела желудка с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости с расширенной лимфодиссекцией (операция типа Льюиса) была проведена 2 пациентам с АП.. В первом случае в течение 2 лет с момента операции рецидива заболевания не отмечается. Во втором случае через 6 лет произошел рецидив заболевания, приведшей в дальнейшем к летальному исходу.

Динамика показателей

Согласно проведенному анализу наиболее интенсивные изменения в группах пациентов отмечались в течение 1 года наблюдения (табл. 20)

Наиболее интенсивное наблюдение за пациентами с ПБ проводилось в течение 1-ого года наблюдения и выявило следующие статистические изменения в группах в процессе проводимого лечения (табл.19).

Таблица 19. Динамика цитоморфологических изменений в группах пациентов ПБ в течение 1-ого года наблюдения на фоне лечения

| Тип метаплазии | До начала лечения | Iмес. | IIмес. | VIмес. | Iгод |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Число пациентов (% от общ. числа) | Число пациентов (%) | Число пациентов (%) | Число пациентов (%) | Число пациентов (%) |
| ЖМ | 49 (28,2) | 43(24,7) | 31 (17,8) | 37(21,3) | 104(59,8) |
| КМ | 81 (46,5) | 101(58,0) | 116(66,7) | 121 (69,5) | 53(30,5) |
| КМ+Д легкой степени | 20(11,5) | 13 (7,5) | 27(15,5) | 16 (9,2) | 17 (9,1) |
| КМ+Д тяжелой степени | 20 (11,5) | 17(9,8) | - | - | 1 (0,6) |
| АП | 4 (2,3) | - | - | - | - |
| Всего | 174 (100) | 174 (100) | 174 (100) | 174 (100) | 174 (100) |

Исходя из представленных данных, основными тенденциями в течение 1-ого года были:

- 1/ повышение числа пациентов с ЖМ на 31,6%;
- 2 /снижение числа пациентов в группе с КМ на 16% (после предшествующего этому повышению численности этой группы на 23% через 6месяцев от начала лечения);
- 3/ снижение числа пациентов с КМ+Д легкой степени на 2,4%;
- 4/ практически полный регресс тяжелой дисплазии в группе пациентов с КМ+Д, за исключением 1 пациента.

В дальнейшем темпы динамических изменений снижались.

Статистическая характеристика групп к моменту подведения результатов проведенного лечения представлена в таблице 21.

Результаты проведенного лечения

Результаты проведенного лечения в соответствии с разработанной ШДЦ представлены в таблице 20.

Таблица 20. Результаты проведенного лечения в соответствии со ШДЦ.

| Тип метаплазии | Число пациентов до начала лечения (% от общего числа) | Число пациентов в результате проведенного лечения (% от общего числа) | Результат лечения по ШДЦ |
|----------------|---|---|--------------------------|
| ЖМ | 49(28,2) | 98 (56,3) | 55,1±1,5 |
| КМ | 81(46,6) | 64 (36,6) | 50,1±6,2 |
| КМ+Д | 40 (22,9) | 12 (6,9) | 47,9±2,2 |
| АП | 4 (2,3) | - | 45,4±7,3 |
| Всего | 174 (100) | 174 (100) | 49,6±5,1 |

Наилучших результатов проведенного лечения удалось добиться в группах пациентов с ЖМ и КМ. Однако в группе пациентов с КМ обращала на себя внимание большая вариабельность данных. Этот факт обусловлен различным характером изменений в этой группе, когда за идентичной морфологической картиной скрываются различные молекулярно-биологические изменения на субклеточном уровне.

Многофакторный анализ проведенных исследований, включающий данные диагностических методов, общеклинического обследования пациентов, а также динамику показателей позволил определить 3 типа течения ПБ:

I тип - легкое течение – морфологически может идентифицироваться как ЖМ, КМ, КМ+Д легкой степени, с повышенным ИП $12,5 \pm 4,2$ и ИА-0,9-1,09. Это динамическое лабильное состояние, часто ассоциированное с патологией желудка и 12-перстной кишки, легко поддающиеся консервативной терапии. На фоне лечения отмечается регресс морфологических изменений до кардиального эпителия на фоне короткого сегмента с нормальными показателями ИП и ИА. Рекомендуемые сроки динамического наблюдения - 1 раз в 2 года при клиническом отсутствии обострений.

II тип - среднетяжелое течение – морфологически может идентифицироваться как КМ, КМ+Д легкой/тяжелой степени, с повышенным ИП до $17,5 \pm 4,8$ и $1,09 < \text{ИА} < 1,85$. Часто сочетается с ГПОД 1-2 степени. Требуется множественных курсов корригирующей терапии, часто включающей эндохирургические методы. На фоне лечения отмечается регресс диспластических изменений при сохраняющейся цилиндроклеточной метаплазии и уменьшение длины сегмента. Пролиферативная активность (ИП) снижается $30\% \pm 4,8\%$, $\text{ИА} < 15\%$. Рекомендуются сроки динамического наблюдения - 1 раз в год при клиническом отсутствии обострений.

III тип - тяжелое ригидное течение – морфологически может идентифицироваться как КМ, КМ+Д легкой/тяжелой степени, с повышенным ИП до $22,5 \pm 3,8$ и $\text{ИА} > 1,85$. Часто сочетается с ГПОД 3 степени и наличием онкопатологии другой локализации. Требуется множественных курсов корригирующей терапии, обязательно включающей эндохирургические методы. На фоне лечения отмечается регресс диспластических изменений при сохраняющейся кишечной метаплазии и длине сегмента. Пролиферативная активность (ИП) сохраняется на уровне $> 30\%$, $\text{ИА} 1,85 \pm 0,15$. Рекомендуются сроки динамического наблюдения - в течение 1 года через 1, 3 и 6 месяцев. В дальнейшем при стабилизации показателей 1 раз в год при клиническом отсутствии обострений

Выводы:

1. Хеликобактерная инфекция не является этиологическим фактором в развитии пищевода Барретта, однако антихеликобактерная терапия, при наличии недостаточности нижнего пищеводного сфинктера может являться одним из патогенетических факторов болезни.
2. Хромозоофагоскопия с окрашиванием раствором Люголя имеет в диагностике пищевода Барретта достаточную чувствительность (93%) и позволяет выявить общий спектр патоморфологических изменений, как плоского, так и цилиндрического эпителия, в связи с чем может быть

рекомендована для первичного скринингового обследования пациентов с симптомами ГЭРБ. Хромозофагоскопия с использованием 0,2% раствора метиленового синего характеризуется низкими показателями чувствительности и специфичности (74 и 80% соответственно), в связи с чем не может использоваться в диагностике ПБ, как самостоятельный метод.

3. Наиболее чувствительными (91% и 91%) и специфичными (92% и 96% соответственно) в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с пищеводом Барретта являются уточняющие эндоскопические методики, включающие предварительную инстилляцию на слизистую оболочку пищевода 1,5% раствора уксусной кислоты и последующую оценку ее архитектоники при осмотре с увеличением, а также осмотр в монохроматическом свете (NBI-эндоскопия).
4. Флуоресцентная эндоскопия в диагностике очагов тяжелой дисплазии и ранней формы аденокарциномы на фоне пищевода Барретта является наиболее чувствительным и специфичным методом при множественном характере поражения.
5. Индекс пролиферации и индекс плоидности хромосомного состава клеток можно рассматривать как иммуноморфологические факторы прогноза, достоверно указывающие на вероятность развития неопластических изменений в очагах пищевода Барретта ($p < 0,001$).
6. Сравнительная характеристика различных фармакопрепаратов в группе ингибиторов протонной помпы показала их равную эффективность в лечении пациентов с пищеводом Барретта ($p = 0,14$). Назначение антиоксидантной терапии позволило оптимизировать консервативную терапию и получить более высокие результаты в отношении эффективности проводимого лечения по сравнению с другими схемами лечения ($p < 0,005$).

7. Методы аргонплазменной коагуляции и фотодинамической терапии являются сравнимыми по своей эффективности в эндохирургическом лечении пациентов с ПБ. Статистически достоверной разницы при оценке результатов лечения тем или иным методом выявлено не было ($p > 0,005$). Однако характер воздействия (очаговое, диффузное) позволяет рекомендовать проведение методов по строгим показаниям с учетом особенностей каждого метода.
8. Пищевод Баррета может характеризоваться как облигатный предрак только в 3,6 % случаев.

Практические рекомендации.

1. Проведение хромоэзофагоскопии с 2,5% раствором Люголя должно проводиться во всех случаях эрозивных покровов в пищеводе, а также при длительном анамнезе гастроэзофагальной рефлюксной болезни в сочетании, особенно в сочетании с эндоскопически негативным рефлюксом эзофагитом.
2. Сочетание пищевода Баррета в 88,5% с кислым гастроэзофагеальным рефлюксом делает необходимым назначение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Учитывая высокую эффективность всех фармакопрепаратов этой группы выбор последнего должен быть ориентирован на индивидуальные особенности пациента: переносимость фармакопрепарата, устойчивость к его действию, экономические аспекты. Обязательными являются принципы проводимой терапии: непрерывность, длительность при назначении адекватных доз медикаментов.
3. Пищевод Баррета – это патологическое динамическое состояние. Регресс и прогрессирование морфологических изменений возможно во всех группах пациентов, что может быть связано как с соблюдением принципов проводимого лечения, так и с изменением общеклинического состояния пациента. Последнее определяет необходимость постоянного динамического наблюдения в соответствии с разработанными сроками с целью дальнейшей

коррекции выявленных нарушений. Ранняя диагностика АП у пациентов с ПБ возможна только в результате динамического эндоскопического наблюдения с множественными биопсиями.

4. Оценка факторов повышенного канцерогенного потенциала позволяет выявить пациентов с наибольшим риском развития неопластических изменений, нуждающихся в эндохирургическом и хирургическом лечении.

5. Флуоресцентная эндоскопия рекомендуется в диагностике очагов тяжелой дисплазии и ранней формы аденокарциномы на фоне пищевода Барретта при множественном характере поражения, особенно в сочетании с эрозивно-язвенными изменениями слизистой, когда методы хромоэзофагоскопии и уточняющие методы визуализации не позволяют выявить скрытый характер поражения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Белова Г.В., Соколов В.В., Будзинский А.А., Мельченко Д.С. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта // Клиническая эндоскопия.-2008.-№1(14).-С.33-39.

2. Будзинский А.А., Белова Г.В., Мельченко Д.С. Сложный случай диагностики неэпителиальной опухоли желудка // Клиническая эндоскопия.-2008.-№1(14).-С.59-60.

3. Мельченко Д.С., Белова Г.В., Сазонов Д.В., Будзинский А.А. Предопухолевые изменения слизистой желудка: Морфологические аспекты изучения биопсийного материала // Клиническая эндоскопия.- 2008.-№2(15).-С.18-22.

4. Белова Г.В., Соколов В.В., Будзинский А.А. Методы высокоэнергетического воздействия на структуры стенки органов пищеварительного тракта с точки зрения доказательной медицины// Клиническая эндоскопия.-2008.-№3(16).-С.6-17.

5. Белова Г.В. «Сообщение о 15-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе (27-31 октября, Париж) // Клиническая эндоскопия.-2008.-№1(14).-С.60-61.

6. Белова Г.В., Будзинский А.А., Соколов В.В., Мельченко Д.С., Решетова Н.В. Методы эндоскопического лечения пациентов с пищеводом Барретта.// Сборник тезисов XII Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, Москва.-2008, С. 61-63.

7. В.В.Соколов, Н.Н.Булгакова, О.Б. Дронова, А.Н.Мищенко, Г.В.Белова. «Флуоресцентные методы в диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта» (Обзор литературы). Российский онкологический журнал, 2008, №3, стр.46-54.

8. О.Б. Дронова, В.В.Соколов, Н.Н.Булгакова, А.Н.Мищенко, Г.В.Белова. «Флуоресцентные методы в диагностике тяжелых дисплазий и раннего рака пищевода Барретта» (Обзор литературы). Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2008, №1, стр. 68-74.

9. Белова Г.В., Будзинский А.А., Мельченко Д.С., Решетова Н.В. Пищевод Барретта: патогенетические аспекты риска развития аденокарциномы пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2007.-№5, Прил.: Материалы Тринадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 22-24окт. 2007г., Москва. – 2007- С.41 - С.33-39.

10. Белова Г.В., Соколов В.В., Будзинский А.А., Мельченко Д.С. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2007.- №3. –С. 36-44.

11. Мельченко Д.С., Белова Г.В., Будзинский А.А. Морфологические изменения в пищеводе Барретта под воздействием антиоксидантной терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2007.-№5, Прил. №28: Материалы

Двенадцатой Российской гастроэнтерологической недели, 16-18 окт. 2006г., Москва. – 2006 – Т.16, №5.- С.9

12. Мельченко Д.С., Белова Г.В. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления // Медицинская визуализация. -2006. - №5.- С. 74-82.

13. Белова Г.В., Будзинский А.А., Садоков В.М., Арсенин С.Л., Кольченко О.Л. Пищевод Барретта: патогенетические аспекты риска развития аденокарциномы пищевода / 9-я Российская гастроэнтерологическая неделя , Москва, 2003г.: Тезисы доклада // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-2003.-№5, - С.5

14. Будзинский А.А., Белова Г.В., Садоков В.М., Мельченко Д.С., Сулова Т.Е. Пищевод Барретта: эндоскопическая диагностика и лечение. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии: Метериалы Восьмой Российской гастроэнтерологической недели, 18-21 нояб.2002г., Москва.-2002. - №5, Прил. 17. – С.5.

15. Будзинский А.А., Белова Г.В., Садоков В.М., Мельченко Д.С., Сулова Т.Е. Современные возможности эндоскопической заболеваний пищевода // Альманах эндоскопии. – 2002. - №1. – С. 5-10.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/