

**ФГБОУ ВО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА
Минздрава России**

На правах рукописи

ОСМИНИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА С
УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВОДА**

(14.01.17 – хирургия; 03.02.07 - генетика)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Татьяна Витальевна Хоробрых;

доктор биологических наук, профессор

Марина Вячеславовна Немцова.

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 Исторический очерк	15
1.2 Эпидемиология пищевода Барретта.....	19
1.3 Патогенез пищевода Барретта.....	20
1.3.1 Рефлюкс-эзофагит в патогенезе пищевода Барретта.....	20
1.3.2 Патологические изменения в эпителии при пищеводе Барретта.....	22
1.3.3 Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.....	24
1.4 Диагностика пищевода Барретта.....	26
1.5 Лечение пищевода Барретта.....	31
1.5.1 Основные принципы лечения пищевода Барретта.....	31
1.5.2 Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта.....	33
1.5.3 Возможности эндоскопического лечения пищевода Барретта.....	35
1.5.4 Возможности антирефлюксной хирургии в лечении пищевода Барретта.....	36
1.5.5 Молекулярно-генетические маркеры в диагностике и прогнозе пищевода Барретта.....	40
Глава 2. Материалы и методы.....	48
2.1 Клиническая характеристика больных.....	48
2.2 Диагностика пищевода Барретта.....	58
2.2.1 Эндоскопическое обследование больных с пищеводом Барретта.....	58
2.2.2 Рентгенологическое обследование больных с пищеводом Барретта.....	61
2.3 Диагностика аденокарциномы пищевода.....	62
2.3.1 Эндоскопическое обследование больных аденокарциномой пищевода.....	62
2.3.2 Рентгенологическое обследование больных аденокарциномой пищевода.....	63

2.3.3	Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике больных аденокарциномой пищевода.....	65
2.4	Хирургическое лечение пациентов с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода.....	66
2.4.1	Операции выполненные больным пищеводом Барретта.....	66
2.4.2	Операции выполненные больным аденокарциномой пищевода.....	73
2.5	Молекулярно-генетические методы исследования. Анализ метилирования генов <i>MGMT</i> , <i>CDH1</i> , <i>p16/CDKN2A</i> , <i>DAPK</i> , <i>RAR-β</i> и <i>RUNX3</i> в измененном и неизменном эпителии пищевода.....	80
2.5.1	Выделение геномной ДНК из опухолевого материала.....	80
2.5.2	Рестрикционный анализ.....	81
2.5.3	Определение аномального метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолевого роста генов <i>MGMT</i> , <i>CDH1</i> , <i>p16/CDKN2A</i> , <i>DAPK</i> , <i>RAR-β</i> и <i>RUNX3</i>	81
2.6	Изучение отдаленных результатов.....	84
2.7	Статистический анализ.....	88
	Глава 3. Результаты хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода.....	88
3.1	Непосредственные результаты хирургического лечения.....	88
3.1.1	Непосредственные результаты хирургического лечения больных аденокарциномой пищевода.....	89
3.1.2	Непосредственные результаты хирургического лечения больных пищеводом Барретта оперированных из лапаротомного доступа.....	96
3.1.3	Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта, оперированных из лапароскопического доступа.....	100
3.2	Результаты использования системы молекулярно-генетических маркеров у больных аденокарциномой пищевода.....	105
3.3	Результаты исследования системы молекулярно-генетических маркеров и эндоскопических изменений слизистой у больных пищеводом Барретта до хирургического лечения.....	108

3.4	Результаты исследования системы молекулярно-генетических маркеров и эндоскопических изменений слизистой у больных пищеводом Барретта после хирургического лечения.....	114
3.5	Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта.....	122
3.6	Обсуждение взаимосвязи выявленных молекулярно-генетических изменений с морфологическими изменениями слизистой пищевода и клиническими проявлениями рефлюкс-эзофагита у больных пищеводом Барретта.....	128
	Глава 4. Заключение.....	132
	Выводы.....	148
	Практические рекомендации.....	149
	Приложение.....	150
	Список литературы.....	157

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПБ – пищевод Барретта

АК – аденокарцинома

РЭ – рефлюкс-эзофагит

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИПП – ингибиторы протонной помпы

АПК - аргон-плазменная коагуляция

ЭК – электрокоагуляция

ФДТ - фотодинамическая терапия

ЭРС - эндоскопическая резекция слизистой

РЧА - радиочастотная абляция

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В мировой статистике смертей от онкологических заболеваний рак пищевода занимает шестое место, и располагается на восьмой позиции среди наиболее распространенных видов рака [Pennathur A., 2013; Reid V., 2010]. В течение последних трех десятилетий существенно изменялся «гистологический портрет» рака пищевода, в 6 раз возросла частота аденокарциномы пищевода, на фоне снижения заболеваемости плоскоклеточным раком [Anaparthu R., 2013; Jemal A., 2009]. Диагностика аденокарциномы пищевода зачастую осуществляется на поздних стадиях, в результате чего пятилетняя выживаемость зачастую не превышает 15% [US National Cancer Institute, 2010].

Общепринято, что пищевод Барретта является предшественником аденокарциномы пищевода, увеличивая риск ее развития в 30-125 раз [Desai T., 2012; Wang K.K., 2008]. В основе развития ПБ лежат процессы метаплазии эпителия пищевода, при которых под действием различных факторов, нормальный плоскоклеточный эпителий замещается цилиндрическим кишечного типа, затем пищевод Барретта прогрессирует в стадию дисплазии и до аденокарциномы пищевода [Wang D.H., 2011].

Диагноз пищевода Барретта устанавливают в случае обнаружения видимых при эндоскопическом исследовании сегментов кишечной метаплазии в пищеводе и обнаружении бокаловидных клеток при гистологическом исследовании биопсийного материала [Milind R., 2012].

Метаплазия является защитной реакцией эпителия при хроническом воспалении, возникающем вследствие рефлюкс-эзофагита, которым страдает до 62% населения развитых стран [Tosh D., 2002]. Основной причиной рефлюкс-эзофагита является патологический заброс кислот желудочного сока и желчи в пищевод, в результате нарушения клапанного механизма кардиального отдела желудка [Черноусов А.Ф., 2011].

Онкологический потенциал эпителия Барретта увеличивается по мере нарастания тяжести морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода (метаплазия, дисплазия низкой степени, дисплазия высокой степени) [Spechler S.J., 2011]. В настоящее время, стратегия ведения больных пищеводом Барретта сводится к консервативному лечению с контрольной эзофагогастродуоденоскопией со взятием биопсии для патолого-морфологического исследования каждые 6 месяцев [Fitzgerald R.C., 2014].

Частота выявления ПБ, в частности языков метапластического эпителия выше Z-линии, при эндоскопическом исследовании может достигать 32%, а при аутопсии, составляет 376 человек на 100 000 населения [Sikkema M., 2010; Chandrasoma P.T., 2003]. Выявление дисплазии высокой степени является показанием к экстирпации пищевода, и в 30% наблюдений экстирпацию пищевода выполняют больным по поводу предракового состояния, возможно не прошедших точку невозврата на пути к аденокарциноме пищевода [Spechler S.J., 2011]. Экстирпация пищевода является технически сложной и травматичной операцией, выполняемой сразу в нескольких анатомических областях, при которой, по данным литературы, послеоперационная летальность достигает от 7,5 до 14,5% [Briel J.W., 2004; Черноусов А.Ф., 2001].

Несмотря на широкое внедрение малоинвазивных эндоскопических методик резекции и абляции очагов пищевода Барретта, при их использовании нередко наблюдают рецидив заболевания, так же на сегодня нет достоверных результатов эффективности их применения в отдаленном периоде [Spechler S.J., 2011; Coupland V.H., 2012].

В свете недостаточной эффективности эндоскопических методов лечения пищевода Барретта и большим, зачастую инвалидизирующим объемом вмешательства при экстирпации пищевода, в настоящее время остро обсуждается проблема правомочности выполнения органосохраняющих антирефлюксных операций для предотвращения

малигнизации эпителия пищевода у данной категории больных [DeMeester S.R., 2015].

Клиническая практика показывает, что оценка риска дальнейшей прогрессии пищевода Барретта, только на основании эндоскопического контроля с взятием полипозиционной биопсии для гистологического исследования, позволяет лишь констатировать наличие или отсутствие морфологических изменений слизистой, но не обеспечивает возможности прогнозировать дальнейшее течение заболевания [Somerville M., 2008]. В связи с этим в настоящее время многочисленные работы посвящены молекулярно-генетическим изменениям, происходящим в ходе прогрессии пищевода Барретта в аденокарциному пищевода [Chen H., 2011]. Исследователи неоднократно обсуждали важность молекулярно-генетических маркеров для оценки риска онкологической прогрессии при пищеводе Барретта, обозначив их изучение в качестве приоритетного направления молекулярной и клинической онкологии [Fang D., 2011].

Антирефлюксная хирургия, при условии создания эффективной антирефлюксной манжеты, играет значимую роль в лечении пациентов с пищеводом Барретта [O'Riordan J.M., 2004]. Более того, результаты некоторых исследований доказывают, что проведение антирефлюксной операции гораздо предпочтительнее консервативной терапии, так как оно с высокой вероятностью предотвращает метапластическую прогрессию в слизистой при ПБ, а следовательно и последующую малигнизацию [Attwood S.E., 2008; Черноусов А. Ф., 2011; Martinez de Haro L.F., 2012].

Так же доказано, что антирефлюксная операция, с созданием адекватно функционирующей манжеты, приводит к регрессии дисплазии низкой степени, подтверждая возможность регенерации эпителия и правомочность выполнения органосохраняющих операций [Chang E.Y., 2007; Martinez de Haro L.F., 2007].

Несмотря на многолетние исследования и множество предложенных способов антирефлюксных вмешательств (Nissen, Toupet, Hill, Dor, Belsey-

MarkIV и т.д.), они далеко не всегда оказываются эффективными. До 30% больных после хирургического лечения отмечают рецидив клинических проявлений рефлюкс-эзофагита, которые приходится купировать возвращением к регулярному приему ингибиторов протонной помпы [Shebrain S., 2009]. К сожалению, вследствие технических особенностей предлагаемых авторами вариантов фундопликации (отсутствие дополнительных швов фиксации к пищеводу или неполное и несимметричное оборачивание манжеты вокруг пищевода), зачастую в послеоперационном периоде развиваются такие осложнения как гиперфункция манжеты, полное или частичное ее разрушение, миграция в грудную полость или соскальзывание с развитием "телескопического" эффекта. Так у 30-66% больных после хирургического вмешательства вновь возникают симптомы рефлюкс-эзофагита или дисфагия, а порядка 10-20% больных подвергаются повторным антирефлюксным операциям [Becher A., 2008]. Поэтому именно формирование эффективной, адекватно функционирующей как в брюшной, так и в грудной полости антирефлюксной манжеты является главной задачей хирургического лечения.

Важность возможности расчёта риска онкологической прогрессии на дооперационном этапе и выбора наиболее адекватного, с учетом возможности дальнейшего развития заболевания, и эффективного для конкретного больного, с точки зрения функциональных результатов, объема хирургического вмешательства, а так же прогресс современных генетических технологий в исследованиях специфической экспрессии генов при АК пищевода и ПБ, позволяющих выявить специфичные наборы молекулярных маркеров - послужили основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта за счет органосохраняющих операций, используя для оценки динамики изменений слизистой оболочки пищевода молекулярно-генетические исследования.

Задачи исследования

1. Оценить результаты антирефлюксных операций в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.
2. Изучить динамику генетических изменений в слизистой оболочке пищевода до и после антирефлюксной операции, в сравнении с изменениями слизистой при аденокарциноме пищевода.
3. Разработать молекулярно-генетическую панель маркеров, исследуемых в слизистой пищевода, для оценки результатов хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта, исходя из молекулярно-генетических изменений при аденокарциноме пищевода.
4. Уточнить показания к выполнению органосохраняющих операций у пациентов с пищеводом Барретта с учетом динамики молекулярно-генетических изменений в слизистой оболочке пищевода.
5. Оценить прогностическую ценность панели молекулярно-генетических маркеров.

Научная новизна исследования

1. Изучена эффективность антирефлюксных операций у пациентов с пищеводом Барретта в зависимости от вида хирургического доступа, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, степени укорочения пищевода и тяжести рефлюкс-эзофагита в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.
2. Подтверждена эффективность органосохраняющих операций у больных пищеводом Барретта с учетом данных результатов клинических, морфологических и молекулярно-генетических исследований.
3. Обоснована правомочность и определены показания к выполнению органосохраняющих операций у больных с пищеводом Барретта, вне зависимости от вида хирургического доступа.
4. Впервые проведено сравнение динамики изменений, как молекулярно-генетических (аномального метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*), так и визуализированных при

эндоскопическом исследовании слизистой пищевода у больных пищеводом Барретта до и после оперативного лечения и пациентов с аденокарциномой пищевода.

5. Разработана и апробирована в клинической практике панель молекулярно-генетических маркеров для оценки риска онкологической прогрессии у пациентов с ПБ, которая включает исследование аномального метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*. Специфичность предложенной панели маркеров составила 60%, а чувствительность 86%, вероятность прогрессии пищевода Барретта у пациентов с аномальным метилированием почти в 10 раз выше по сравнению с больными без аномального метилирования, что доказывает ее прогностическую ценность.

Практическая значимость:

Выработанная тактика органосохраняющего оперативного лечения больных пищеводом Барретта в зависимости от степени укорочения пищевода, вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и тяжести рефлюкс-эзофагита, с учетом молекулярно-генетических маркеров позволила улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а так же качество жизни больных.

Разработанная панель молекулярно-генетических маркеров позволяет уточнить показания к органосохраняющим операциям у больных пищеводом Барретта и проводить динамический контроль за пациентами после их выполнения.

Практическое использование разработанной лечебной тактики позволило уменьшить число осложнений и улучшить результаты лечения данной категории больных.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выполнение антирефлюксных операций в объеме гастропликации и фундопликации больным пищеводом Барретта правомочно вне зависимости

от вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и тяжести рефлюкс-эзофагита.

2. При наличии у пациентов с пищеводом Барретта грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с укорочением пищевода I степени целесообразно выполнять полную симметричную фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова, а с укорочением пищевода II степени - клапанную гастропликацию.

3. Выполнение органосохраняющих антирефлюксных операций у пациентов с пищеводом Барретта из лапароскопического доступа предпочтительнее, так как обеспечивает снижение количества послеоперационных осложнений, а так же ускоряет и облегчает восстановление больных после операции.

4. Органосохраняющие антирефлюксные операции достоверно приводят к регрессии воспалительных изменений в пищеводе, снижают риск онкологической прогрессии среди больных пищеводом Барретта.

5. Проведение молекулярно-генетического исследования аномального метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3* пациентам с пищеводом Барретта до и после операции достоверно позволяет прогнозировать течение заболевания.

Внедрение в практику

Результаты проведенных научных исследований используются в практической работе в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Использование основных положений диссертации в практической работе позволило с помощью клинико-морфологических характеристик и молекулярно-генетических факторов осуществлять индивидуализированный подход в прогнозировании клинического течения пищевода Барретта и выбора оптимального хирургического лечения больных.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на клинической конференции Кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета ПМГМУ имени И.М. Сеченова и УКБ №1 ПМГМУ имени И.М. Сеченова

Основные положения работы были представлены и обсуждены:

- на XVIII съезде Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 17-19 февраля 2015 г.)
- научно-практической конференции Успенские чтения (Тверь, 24-25 сентября 2015)
- на XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 17-19 ноября 2015)
- на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 11-14 апреля 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 171 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 рисунками, содержит 24 таблицы, списка литературы, включающего 143 источника, в том числе 7 отечественных и 136 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Заболеваемость раком пищевода увеличилась в 6 раз по сравнению с 70 годами 20 века, и занимает первое место по скорости распространения в мире, среди онкологических заболеваний [102]. Аденокарциному пищевода (АКП) зачастую диагностируют на поздних стадиях, в результате чего пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 15% [130]. Известно, что пищевод Барретта является предшественником аденокарциномы пищевода, увеличивая риск ее развития в 30-60 раз [69]. Доказанным этиологическим фактором развития пищевода Барретта является рефлюкс-эзофагит, которым страдает до 62% населения развитых стран [73].

При эндоскопическом исследовании пищевод Барретта обнаруживают у 8-14% пациентов мужского пола, белой расы, с хроническим рефлюкс-эзофагитом, в возрасте старше 50 лет, которые составляют группу повышенного риска [10]. Диагноз пищевод Барретта (ПБ) устанавливают в случае обнаружения видимых при эндоскопическом исследовании сегментов цилиндрического эпителия кишечного типа в пищеводе и обнаружении бокаловидных клеток при гистологическом исследовании биопсийного материала.

Природное течение заболевания характеризуется последовательной трансформацией клеток эпителия пищевода: метаплазия – дисплазия низкой степени – дисплазия высокой степени – аденокарцинома пищевода.

1.1 Исторический очерк

Термин «пищевод Барретта» (Barrett's esophagus) впервые появился в литературе в 1950 г. в статье известного английского хирурга Нормана Руперта Барретта (Norman Rupert Barrett) «Хроническая пептическая язва пищевода и эзофагит». N.R. Barrett большую часть своей жизни проработал хирургом-консультантом в госпитале St. Thomas в Лондоне, был одним из пионеров торакальной хирургии, и более 25 лет являлся редактором журнала «Thorax». В своей работе автор сообщил о замещении нормальной слизистой

пищевода цилиндрическим эпителием. Важно отметить, что в той же статье Норман Барретт использовал термин «рефлюкс-эзофагит», обозначив его, как важный патогенетический фактор развития воспаления слизистой оболочки пищевода с последующим формированием стриктуры пищевода. В качестве ведущей причины возникновения рефлюкс-эзофагита автор рассматривал грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [76]. Справедливо будет отметить, что N.R. Barrett не был первым ученым, описавшим состояние слизистой пищевода, которое впоследствии было названо его именем. О пептической язве пищевода еще в 1839 г. впервые докладывал немецкий патологоанатом F.H. Albers [18].

Первым обнаружил цилиндрический эпителий в слизистой пищевода немец Н. Schridde в 1904 г. Затем, W. Tileston работая в Бостоне в 1906 году описал 3 наблюдения пептической язвы пищевода и отметил «близость клеточной структуры слизистой оболочки вокруг язвы к нормальному эпителию желудка» [98]. Также, W. Tileston писал, что «наиболее вероятной причиной формирования пептической язвы пищевода является недостаточность кардии». В 1927 г. A.L. Taylor обнаружил участки желудочной слизистой в начале пищевода, сразу ниже перстневидного хряща, и вокруг язв в его дистальном отделе. В 1929 г. C. Jackson выявил желудочную слизистую вокруг язв пищевода. M.J. Stewart, S.J. Hartfall в том же году описали случай перфорации язвы пищевода, в проксимальном отделе которой была выявлена желудочная слизистая. В 1953 г. P.R. Allison и A.S. Johnstone описали 7 пациентов с рефлюкс-эзофагитом, у которых слизистая пищевода была замещена железистым эпителием [13]. В статье предположили, что замещение слизистой пищевода желудочным эпителием является адаптивной реакцией к постоянному воздействию желудочного секрета на слизистую пищевода.

В 1961 г. Австралиец J. Nayward в журнале «Thorax» утверждал, что дистальные отделы пищевода в норме покрыты слизиобразующим

кардиальным эпителием, создающим буферную зону между желудком и пищеводом, которая разрушается при агрессивном кислом рефлюксе.

Н.Н Каншин и А.Ф. Черноусов (1965, 1967,1973) одними из первых в нашей стране описали в своих наблюдениях замещение слизистой пищевода железистым эпителием у пациентов с рефлюкс-эзофагитом и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Они отмечали, что возникновение подобной метаплазии вероятнее всего имеет приобретенный характер и обусловлено хроническим рефлюкс-эзофагитом. Авторами в 1967 году были описаны наблюдения развития у больной плоскоклеточного рака пищевода, в области, представленной аденоматозным полипом, участка эктопии желудочной слизистой. В 1973 году А.Ф. Черноусов описал наблюдение пациента со стенозирующим рефлюкс-эзофагитом, укорочением пищевода II степени, пептической стриктурой. Интраоперационно, у него в дистальном отделе пищевода, в области участка выстланного цилиндрическим эпителием на протяжении 8,0 см была диагностирована аденокарцинома пищевода. На основании этого наблюдения, автор сделал вывод, что причиной развития злокачественного новообразования являлся именно участок замещенной цилиндрическим эпителием слизистой пищевода.

L.W. Boshier и A.L. Taylor в 1951 году впервые описали бокаловидные клетки кишечного типа в цилиндрическом эпителии пищевода [23]. В.С. Morson и J.R. Belcher в 1952 году доложили о наблюдении двух пациентов с аденокарциномой пищевода, у которых были выявлены атрофические изменения слизистой пищевода с тенденцией к кишечному типу эпителия, содержащие множественные бокаловидные клетки [85].

Для понимания патогенеза пищевода Барретта важной стала работа С.G. Bremner et al. 1970 года о способности обнаженного сегмента слизистой пищевода собак реэпителизоваться цилиндрическими слизеобразующими клетками. В ней авторы продемонстрировали, что восстановление за счет сквамозного эпителия преобладало в тех случаях, когда нижний пищеводный сфинктер сохранял свою функцию, тогда как у животных с постоянным

желудочно-пищеводным рефлюксом и высокой кислотностью сока происходило полное или почти полное замещение дефекта цилиндрическими клетками. В то время авторы полагали, что цилиндрический эпителий попадал в пищевод путем проксимальной миграции из кардиального отдела желудка. В 1976 г. А. Paull с соавторами, при исследовании 11 пациентов с пищеводом Барретта обнаружили 3 типа цилиндрического эпителия в дистальных отделах пищевода: 1 - кардиальный секрет-продуцирующий эпителий; 2 - фундальный эпителий с париетальными клетками; 3 - метаплазию кишечного типа, которую авторы назвали «специализированным цилиндрическим эпителием», с бокаловидными клетками. Эти участки располагались в разных отделах пищевода на всем его протяжении, причем участки кишечной метаплазии располагались проксимальнее, а участки эпителия кардиального типа дистальнее [98]. О потенциальной возможности бластоматозной трансформации специализированного цилиндрического эпителия в своих работах сообщили А.Р. Naef et al. (1975) и R.C. Haggitt et al. (1978).

В 70-е годы прошлого столетия так же укрепилось мнение, что пищевод Барретта ассоциирован, прежде всего, с тяжелым рефлюкс-эзофагитом и наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [4,25, 87,]

С начала 80-х годов прошлого века возникла проблема определения диагностических критериев при постановке диагноза «пищевод Барретта». Так Skinner в качестве критерия включения пациентов в исследования по пищеводу Барретта установили протяженность измененной слизистой пищевода в 3 см [114]. В дальнейшем столь протяженный участок измененной слизистой получил название *длинного сегмента пищевода Барретта* [Monnier P., Savary M., 1984; McClave S.A. et al., 1987; Tytgat G.N.J. et al., 1989].

Однако, по мнению специалистов в области эндоскопии и практикующих клиницистов, подобные критерии исключили возможность выявления коротких сегментов метаплазии. Так же в 80-е годы XX века стала

четко прослеживаться взаимосвязь между развитием аденокарциномы пищевода и пищеводом Барретта. В статьях по поводу аденокарциномы пищевода, развившейся на фоне пищевода Барретта, сообщалось об обнаружении метаплазии кишечного типа с участками дисплазии. К концу 1980-х годов кишечный тип метаплазии рассматривался, как наиболее частый при пищеводе Барретта, и как наиболее распространенный при метаплазии ассоциированной с развитием аденокарциномы [105].

Последующие работы показали, что цилиндрические клетки не мигрируют из желудка, а являются результатом метаплазии подслизистых полипотентных *стволовых клеток* пищевода, которые трансформируются в цилиндрические клетки после выраженного повреждения слизистой.

Гистологические исследования, проведенные в 1990-х годах, расширили представление о пищеводе Барретта, специфический цилиндрический эпителий был обнаружен в пределах 3,0 см над пищеводно-желудочным переходом (*коротком сегменте пищевода Барретта*) и была доказана потенциальная возможность развития в нем аденокарциномы [92]. Именно короткий и циркулярный сегмент Барретта в 42% случаев сопутствовал аденокарциноме кардии [26]. Постепенное повреждение и воспаление пищеводного эпителия при рефлюкс-эзофагите приводит к разрастанию метаплазии от первоначально невидимых глазу островков на уровне пищеводно-желудочного перехода в коротком сегменте до визуально оцениваемой выстилки в длинном сегменте ПБ [19]. Отдельные авторы даже предложили термин *ультракороткий сегмент пищевода Барретта*, имея в виду микроскопическую кишечную метаплазию по линии пищеводно-желудочного перехода, выявленную у 36% больных при эндоскопии по поводу различных диспепсических симптомов [80].

При взятии биопсии из пищевода важно четкое распознавание зоны пищеводно-желудочного перехода, которое может быть затруднено при ГПОД, коротком пищеводе или его смещении во время исследования. Исходя из этого, ряд исследователей принципиально обсуждают только длинные,

потенциально более опасные с точки зрения развития аденокарциномы, сегменты пищевода Барретта [5].

В настоящее время диагноз пищевод Барретта устанавливают в случае обнаружения видимых при эндоскопии сегментов цилиндрического эпителия кишечного типа в пищеводе выше уровня пищеводно-желудочного перехода и обнаружении бокаловидных клеток при гистологическом исследовании биопсийного материала.

1.2 Эпидемиология пищевода Барретта

Заболеваемость ПБ значительно увеличилась за последние три-четыре десятилетия. Отчасти можно списать подобный рост на развитие методов эндоскопической диагностики, а так же на то, что к ПБ стали относить короткие сегменты замещенной цилиндрическим эпителием слизистой пищевода. Несмотря на это, проведенные в Голландии исследования, показывают возрастание заболеваемости ПБ с 14,3 на 100 тыс. человек до 23,1 на 100 тыс. в общей популяции всего лишь за пятилетний период с 1997 г. по 2002 г. [132] По данным А.Д. Cameron и соавт. если учитывать участки кишечной метаплазии любой протяженности, то частота выявления ПБ при эндоскопии составляет от 9% до 32%. Распространенность длинных сегментов ПБ (3 см и более кишечной метаплазии), среди пациентов прошедших эндоскопическое исследование, примерно 5%, при распространенности коротких (менее 3 см кишечной метаплазии) примерно 6-12% [10]. При этом, в общей популяции у большинства обнаруживаются короткие сегменты ПБ, а примерно у 45% отсутствуют симптомы рефлюкса. По некоторым данным при аутопсии, ПБ встречается в 376 наблюдениях на 100 000 населения [27]. Исходя из этого на каждого больного с диагностированным ПБ, приходится более 20 с неустановленным диагнозом. Последний факт подтверждается данными о том, что большое количество лиц, страдающих клиническими симптомами рефлюкс-эзофагита самостоятельно лечатся медикаментозно, при этом не обращаясь к врачам, следовательно диагностика ПБ среди них невозможна. Так же есть данные,

что больные ПБ реже жалуются на изжогу за счет того, что метаплазированный эпителий более устойчив к агрессивному содержимому забрасываемому в пищевод [75]. Ряд исследований последних лет, основанных на результатах аутопсии, доказывает, что участки метаплазии присутствуют и в визуально не измененной слизистой пищевода [133].

ПБ преимущественно страдают люди белой расы 50 лет и старше. При этом ПБ в 2-3 раза чаще болеют мужчины, заболевание не характерно для азитов и темнокожих, редко им страдают дети [132]. Однако, следует помнить о том, что примерно 25% больных ПБ это женщины, или люди младше 50 лет [36].

К важным факторам риска относят висцеральное ожирение, табакокурение, а так же наследственная форма, на долю которой приходится от 7 до 11% наблюдений ПБ [116]. Эти же факторы риска, с учетом патогенеза, являются факторами риска и аденокарциномы пищевода. К факторам, которые возможно обладают, протективным эффектом от ПБ, относят прием нестероидных противовоспалительных препаратов, наличие инфекции *Helicobacter pylori* и диету с высоким содержанием фруктов и овощей [74].

1.3 Патогенез пищевода Барретта

1.3.1 Рефлюкс-эзофагит в патогенезе пищевода Барретта

Термин *рефлюкс-эзофагит* (РЭ) обозначает воспалительный процесс, который развивается в стенке пищевода вследствие патологического заброса в него содержимого желудка или кишечника [1]. В основе патогенеза рефлюкс-эзофагита лежат недостаточность кардии, нарушение ее жомно-клапанной функции, которая обеспечивает запирающий механизм кардии [4]. Так при снижении градиента пищеводно-желудочного давления до 7 мм рт. ст. и ниже гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у 96,9% больных [5]. Среди больных пищеводом Барретта существенно ниже давление нижнего пищеводного сфинктера, по сравнению с пациентами с рефлюкс-эзофагитом.

Развитие воспаления при рефлюкс-эзофагите наиболее часто наблюдают в нижней трети пищевода, так как именно эта зона, в отличие от других отделов пищевода, первой и на протяжении наиболее длительного времени подвергается агрессивному воздействию забрасываемого желудочного и кишечного содержимого. Тяжесть РЭ усугубляется дискоординацией пищеводной перистальтики по мере расширения его просвета и исчезновением пропульсивных волн в сочетании с вторичным эзофагоспазмом. Пропорционально этому возрастает частота и продолжительность контакта регургитируемой жидкости (рефлюктанта) с пищеводной слизистой и, следовательно, площадь и глубина поражения пищеводной стенки [28].

Формирование *осложненного* (стенозирующего или эрозивно-язвенного) *рефлюкс-эзофагита* с полной утратой клапанной функции кардии обусловлено патогенетически связанными с пищеводным рефлюксом состояниями - кардиальной или кардиофундальной ГПОД и укорочением пищевода. Так у 78-90% больных с РЭ диагностируют кардиальную или кардиофундальную ГПОД. Наиболее частыми осложнениями РЭ являются *укорочение пищевода* и *пептические стриктуры*. По разным данным короткий пищевод был выявлен у 35,6%, а протяженные (более 3,0 см) пептические стриктуры - у 38,5% больных со стенозирующим рефлюкс-эзофагитом. Пищевод Барретта общепринято считается осложнением рефлюкс-эзофагита, при этом является наиболее грозным из них, так как приводит к развитию аденокарциномы пищевода. По данным T.R. DeMeester et al. из 76 обследованных больных с ПБ у 56 (74%) был выявлен осложненный рефлюкс-эзофагит, из них у 20 - пептической стриктурой, у 7 - язвой и у 29 - аденокарциномой пищевода [43]. Длинный сегмент ПБ у 40% больных сочетается с пептическими язвами, у 60% - с пептическими стриктурами пищевода. J.J. Nigro описал больного ПБ с перфорацией пептической язвы и формированием пищеводно-бронхиального свища [88].

ПБ наблюдают у 8-20% взрослых пациентов с рефлюкс-эзофагитом, а при первичном эндоскопическом исследовании пищевода по поводу рефлюкс-эзофагита в 10 - 12% наблюдений [82].

По данным Andrici et al. среди больных пищеводом Барретта выявляют более выраженное укорочение пищевода, а так же больший размер грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, чем у пациентов группы контроля или больных только рефлюкс-эзофагитом [15]. Более того наличие ГПОД ассоциировано с длинными (более 3 см) сегментами пищевода Барретта, в которых зачастую при гистологическом исследовании находят, менее благоприятную с точки зрения прогноза, дисплазию эпителия пищевода [30].

1.3.2. Патологические изменения в эпителии при пищеводом Барретта

Крайне важным является понимание патологических процессов происходящих в слоях стенки пищевода Барретта на фоне рефлюкс-эзофагита ассоциированного с ГПОД. Стоит отметить, что пациенты, у которых наблюдается рефлюкс и желудочного и дуоденального содержимого, чаще подвержены развитию эзофагита и ПБ, чем больные с рефлюксом только желудочного сока [50]. Анализ состава забрасываемого содержимого 281 пациента с РЭ показал, что наиболее тяжелые повреждения слизистой возникают при сочетании кислотного рефлюкса с гастродуоденальным [90]. Кроме того, по сравнению с пациентами, страдающими только эзофагитом, у больных ПБ, значительно выше частота и длительность воздействия высоких концентраций билирубина на слизистую пищевода. К сожалению лишь в последние десятилетия ученые стали уделять внимание и изучать эффекты, оказываемые на слизистую оболочку вследствие, заброса дуоденального сока в пищевод. Так в экспериментах было доказано, что развитие опухолей пищевода, до 72% которых составила аденокарцинома, было вызвано исключительно воздействием дуоденального рефлюкса на слизистую пищевода, даже в условиях синергизма с экзогенными канцерогенами [44].

Развитие метаплазии является адаптивной реакцией слизистой оболочки пищевода на воздействие токсических агентов выделяющихся в процессе хронического воспаления, так как метаплазированная ткань более устойчива к агрессивному воздействию, чем природная слизистая оболочка пищевода. Развитие метаплазии является следствием аномальной дифференцировки стволовых клеток или трансдифференцировки взрослых клеток одного типа во взрослые клетки другого типа [99].

Агрессивное воздействие кислого и щелочного рефлюкса приводит к повреждению и разобщению плотных межклеточных соединений эпителия пищевода, что позволяет кислотам, солям желчных кислот и медиаторам воспаления с легкостью инфильтрировать слизистую пищевода до глубоких базальных слоев. Подобное воздействие является пусковым механизмом для экспрессии генов потенцирующих интестинализацию стволовых клеток. Параллельно повышается экспрессия других морфогенетических факторов в стромальных клетках. Воздействие на линию клеток плоского эпителия пищевода меняет экспрессию цитокератинового профиля с плоскоклеточного фенотипа на цилиндрический фенотип. Сопоставив вышеуказанные факты получается, что гастродуоденальное содержимое сначала разрушает поверхностные слои слизистой пищевода, тем самым открывая стволовые клетки и клетки протоков подслизистых желез для дальнейшего пагубного воздействия, а воспалительные изменения параллельно еще больше стимулируют данный процесс [124].

1.3.3 Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода

При аденокарциноме пищевода пятилетняя выживаемость не превышает 15% [130]. Характерными признаками опухоли являются зависимость выживаемости от стадии процесса, а первичное распространение опухоли происходит до появления первых клинических симптомов. На начальных стадиях инвазии опухоли различают внутрислизистый рост, когда неопластические клетки пенетрируют сквозь базальную мембрану в lamina propria или в мышечный слой, и подслизистый

рост, когда неопластические клетки инфильтрируют подслизистую оболочку. Прогноз при этих типах роста кардинально различается: риск метастазирования в лимфатические узлы при внутрислизистом раке составляет 0-7%, тогда, как при подслизистом раке возрастает до 5-50% [122, 137].

Установлено, что аденокарцинома при ПБ развивается только из диспластического специфического цилиндрического эпителия. Поэтому ПБ, в отличие от других осложнений рефлюкс-эзофагита, имеет принципиально иной прогноз. Развитие кишечной метаплазии запускает цепь изменений, которые, в конечном счете, приводят к аденокарциноме пищевода. При длительном течении ПБ у пациентов развивается сначала дисплазия низкой, затем высокой степени и аденокарцинома. *Дисплазию низкой степени* относят к процессам регенераторного типа с преобладанием структурных изменений слизистой над клеточными. *Дисплазия высокой степени* сходна с кишечной аденомой. Диагноз установить легче, так как есть выраженные изменения тканевой и клеточной структуры.

Определение дисплазии высокой степени в ПБ является достоверным фактором риска развития аденокарциномы. Современные исследования с применением эндоскопической резекции слизистой на дооперационном этапе, демонстрируют снижение обнаружения не заподозренного ранее рака в среднем до 13% [47].

Трансформация цилиндрического эпителия в рак представляет собой единый неопластический процесс, что подтверждено многочисленными исследованиями, а так же доказано, что принципиально любой участок специализированного цилиндрического эпителия с течением времени может подвергаться трансформации в аденокарциному.

Риск развития аденокарциномы у пациентов с ПБ в 30 - 125 раз выше, чем в общей популяции [103]. Частота развития рака составляет от 0,38 до 2,1% в год у пациентов с ПБ без дисплазии [100].

Длительность трансформации дисплазии высокой степени в аденокарциному варьирует в значительных пределах, но в большинстве случаев малигнизация развивается в течение 3 лет, и рак часто выявляют в течение нескольких месяцев от момента диагностирования дисплазии высокой степени [43].

Как установили W. Nameetman et al. при проспективном исследовании, из специфического цилиндрического эпителия с высокой степенью дисплазии аденокарцинома развивается в срок от 1,5 до 4 лет [56]. Butter et al. провели эндоскопическое исследование 100 больных с дисплазией высокой степени в динамике, и обнаружил рак в течение 1 года у 38% больных и в течение 3 лет у 56% больных с диффузно распространенной дисплазией высокой степени, и у 7% и 14% пациентов соответственно с очаговой дисплазией высокой степени. Reid et al. исследовал 79 пациентов в течение 5 лет и выявил рак у 59%. D.S. Levine et al. сообщили о развитии аденокарциномы у 15 (26%) из 58 больных с дисплазией высокой степени при среднем сроке наблюдения 24 месяца [70]. При этом они исключили 12 больных, у которых при ранней повторной биопсии была выявлена аденокарцинома после изначально диагностированной дисплазии высокой степени. Учет этих пациентов повысил бы частоту малигнизации ПБ до 39%.

В отдельных публикациях высказывается мнение о том, что прямая прогрессия ПБ в аденокарциному встречается более часто, нежели чем при нарастании тяжести дисплазии. Так, ряд исследователей считает, что у большей части пациентов аденокарцинома сосуществует конкурентно с тяжелой дисплазией. В то же время, много доказательств и того, что аденокарцинома пищевода строго ассоциирована с тяжелой дисплазией эпителия ПБ. В частности, в одном из исследований, из 21 случая ПБ с наличием язв в 71% случаев обнаружена аденокарцинома [84]. Некоторые авторы полагают, что тяжелая дисплазия при ПБ переходит в аденокарциному в течение 1 - 2 месяцев [54].

1.4 Диагностика пищевода Барретта

Пациентов с пищеводом Барретта очень трудно клинически отличить от пациентов с рефлюкс-эзофагитом, неосложненным изменением слизистой пищевода. Больные жалуются на изжогу, боли за грудиной, отрыжку, регургитацию, в ряде случаев – дисфагию [28,35]. Однако некоторые обзорные исследования показывают, что основываясь на таких данных, как развитие симптомов рефлюкса в более раннем возрасте, длительная продолжительность симптомов рефлюкса, увеличение тяжести ночных рефлюксов и увеличение осложнений рефлюксной болезни (в т. ч. эзофагита, изъязвления, стриктуры и кровотечения) можно клинически отличить пациентов с ПБ от больных рефлюкс-эзофагитом. Интересно отметить, что похожие клинические факторы определяют и для аденокарциномы пищевода. Так же установлено, что у больных ПБ снижена чувствительность к воздействию кислоты на слизистую пищевода, по сравнению с пациентами с неосложненным рефлюкс-эзофагитом. Однако, многие из пациентов с ПБ относятся к старшей возрастной группе, и вышеизложенное наблюдение можно объяснить возрастным снижением чувствительности к кислоте, а так же снижением чувствительности к воздействию кислоты измененного метапластического эпителия.

В настоящее время для выполнения ФЭГДС специальных показаний не требуется, и оно может носить профилактический характер [2]. Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки является ключевым и обязательным методом диагностики пищевода Барретта, так как позволяет визуально обнаружить очаги метаплазии, а так же взять материал для проведения гистологического и других исследований [2,78]. У 80-90% пациентов с ПБ эндоскопически определяется ГПОД [35].

Зачастую эндоскопически пищевод Барретта проявляется в виде смещения сквамозно-цилиндрического (Z-линия) перехода проксимальнее пищеводно-желудочного перехода, который в норме определяется по расположению желудочных складок. Общепринято, что проксимальный край

складок желудка является наиболее удобной для использования границей перехода пищевода в желудок. Однако точно эндоскопически определить область пищеводно-желудочного перехода может быть трудно из-за наличия грыжи ПОД, воспаления этой области [28, 89]. Вышеперечисленные факторы могут вызвать серьезные проблемы при взятии биопсии. В связи с этим нет ничего удивительного, что эндоскописты непоследовательно определяют границы пищеводно-желудочного перехода, столь важные для диагностики ПБ. Пражская классификация должна помочь специалистам при описании измененной слизистой пищевода. Согласно этой классификации различают и оценивают протяженность зоны циркулярно замещенной слизистой и зону максимального распространения измененного эпителия от гастроэзофагеального перехода. В классификации не учитываются островки измененного эпителия. Коэффициент достоверность обоих критериев оптимален для оценки сегментов протяженностью более 1 см. Однако распознавание цилиндрической метаплазии протяженностью менее 1 см, остается проблематичным даже при использовании данной системы подсчета, что наглядно демонстрирует проблемы с оценкой и выявлением коротких сегментов. Если область сквамозно-цилиндрического перехода располагается выше пищеводно-желудочного перехода, который определяется по линии проксимальных складок желудка, необходимо выполнять биопсию для подтверждения кишечной метаплазии. При расположении сквамозно-цилиндрического перехода в области пищеводно-желудочного перехода, взятие биопсии не обязательно и не должно становиться рутинной в повседневной врачебной практике. В научном сообществе продолжается дискуссия относительно значения кишечной метаплазии при установлении диагноза ПБ. Результаты современных исследований показывают, что в столбчатом эпителии без бокаловидных клеток обнаруживаются указывающие на риск неопластической прогрессии аномалии ДНК, схожие с теми, что выявляются при кишечной метаплазии. Риск развития аденокарциномы пищевода примерно одинаковый среди

пациентов, у которых есть кишечная метаплазия и тех, у кого нет. Более того, у 70 % «ранних» аденокарцином пищевода, выявленных при эндоскопической резекции слизистой, к опухоли подлежал эпителий фундального и кардиального типа, а не участок кишечной метаплазии. Таким образом, в настоящее время вопрос диагностической ценности обнаружения кишечной метаплазии против столбчатой метаплазии остается нерешенным.

Так же окончательно не определено количество фрагментов слизистой, которые следует брать при выполнении биопсии для выявления кишечной метаплазии. Выявление кишечной метаплазии сопряжено с наличием множества факторов, включая область взятия фрагментов биопсии, протяженность измененного по типу столбчатого эпителия сегмента, мужской пол, и возраст. Если в популяции регулярно выполнять биопсию слизистой пищевода в течение некоторого количества времени, то кишечную метаплазию можно будет обнаружить у подавляющего большинства пациентов. Кишечная метаплазия наиболее часто выявляется в проксимальных участках измененного по столбчатому типу эпителия пищевода, где так же выше концентрация бокаловидных клеток. Выявление кишечной метаплазии повышается с увеличением количества взятых для биопсии фрагментов: так при взятии 4 фрагментов слизистой кишечная метаплазия выявляется в 34,7%, при взятии 8 фрагментов в 94% [62]. При взятии более 8 фрагментов процент выявления кишечной метаплазии не увеличивается.

Исходя из вышесказанного, зачастую бывает трудно эндоскопически определить область пищеводно-желудочного перехода. Более того, практически невозможно однозначно дифференцировать кишечную метаплазию дистального отдела пищевода, от кишечной метаплазии слизистой желудка. В связи с этим существует рекомендация не брать биопсию при нормальном расположении пищеводно-желудочного перехода. Интестинальная метаплазия может быть выявлена в кардии у нормального

человека с такой же степенью вероятности, как у больного хроническим рефлюкс-эзофагитом. Распространенность кишечной метаплазии при визуальном нормальном расположении пищеводно-желудочного перехода составляет от 5% до 36%. В отличие от ПБ, к кишечной метаплазии пищеводно-желудочного перехода и кардии нет ясной гендерной предрасположенности. Это состояние более характерно для пожилых пациентов, которые зачастую инфицированы *H. Pylori*, диагностирован гастрит и/или кишечная метаплазия где-либо в желудке. Однако определенное количество этих пациентов страдают рефлюкс-эзофагитом, и неясно является ли появление кишечной метаплазии результатом старения, рефлюкс-эзофагита, инфицирования *H. Pylori* или сочетанием всех вышеуказанных факторов.

Наличие коротких сегментов ПБ очевидно ассоциировано с определенным риском развития дисплазии и рака пищевода, и этот риск не ниже чем при наличии у пациента длинных сегментов ПБ. Неоднократно сообщалось о выявлении дисплазии и аденокарциномы у пациентов с кишечной метаплазией гастроэзофагеального перехода и кардии, однако степень риска их развития оказывалась ниже, чем при коротких сегментах ПБ. Выявление надежного биомаркера для определения дифференциации кишечной метаплазии пищеводно-желудочного перехода и кишечной метаплазии пищевода явилось бы ключом к решению множества проблем. Такие методики как иммуногистохимический анализ цитокератинов и Das-1 антител, не позволяют достоверно отличать типы метаплазий. Некоторые морфологические особенности, такие как слизистые и подслизистые пищеводные железы, сквамозный эпителий, располагающийся выше столбчатых крипт с кишечной метаплазией, гибридные железы характеризующиеся участками кишечной метаплазии, оттесненными к поверхностной части слизистых желез кардиального типа, с наибольшей частотой встречаются при столбчато-измененном пищеводе, нежели при интестинальной метаплазии кардии. Очень важным является прецизионное

выполнение биопсий выше проксимального края складок слизистой желудка и применение патологами правильных критериев оценки степени изменений в эпителии [9].

В настоящее время при эндоскопическом исследовании широко применяют дополнительные методы визуализации слизистой, такие как окрашивание и использование различных спектров света.

Большое распространение в уточняющей эндоскопической диагностике ПБ получила хромоэндоскопия с использованием различных красителей. К группе контрастных красителей относят индиго кармин, который распределяясь по поверхности, позволяет выявить нарушение ее структуры слизистой оболочки пищевода при ПБ. К группе адсорбирующихся красителей относят толуидиновый синий или метиленовый синий, которые селективно окрашивают метаплазированную слизистую. Раствор Люголя 3% используется для диагностики минимальных изменений слизистой оболочки пищевода, так как окрашивает в коричневый цвет нормальный гликогенсодержащий плоский эпителий, при этом измененные участки слизистой (рак, метаплазированный цилиндрический эпителий, эрозии, язвы и рубцы) остаются неокрашенными [141]. В ряде работ предложено использовать для диагностики ПБ инсталляцию 1,5% раствора уксусной кислоты, которая вызывает обратимую денатурацию белков цитоскелета клеток метаплазированного кишечного эпителия, что визуально выражается в белесоватом его окрашивании и специфическом набухании.

Не так давно была представлена и внедрена в практику эндоскопическая методика исследования слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта в узком спектре излучаемого света — Narrow-Band Imaging (NBI). В основе лежит освещение слизистой оболочки световым пучком с узким спектром и длиной волны 415 ± 30 нм, что позволяет контрастировать капиллярный рисунок и архитектонику ямок слизистой оболочки пищевода. Чувствительность и специфичность NBI в

диагностике ранней аденокарциномы на фоне ПБ составили в одной из публикаций 100% и 98.7% соответственно [65, 110].

1.5 Лечение пищевода Барретта

1.5.1 Основные принципы лечения пищевода Барретта

В последние годы многие врачи при лечении пищевода Барретта фокусируют внимание лишь на устранении симптомов болезни, которые практически идентичны симптомам рефлюкс-эзофагита. Подобный подход основан на их глубочайшем убеждении, что никакая терапия не способна прервать естественную биологическую прогрессию пищевода Барретта, которая, с их точки зрения, является неизбежной у данной группы больных. В связи с появлением все более совершенных антисекреторных, антацидных и прокинетических препаратов, были разработаны схемы медикаментозного лечения рефлюкс-эзофагита в значительной степени снижающие риск развития осложнений заболевания, при этом улучшающие качество жизни больных рефлюкс-эзофагитом легкой и средней степени тяжести. Однако остается открытым вопрос о длительности приема столь популярных в настоящее время препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП), таких как омепразол и рабепразол [113]. Пациенты обречены фактически пожизненно, получать терапию данными лекарствами, так как прекращение лечения приводит к рецидиву заболевания через 1 месяц в 50%, а в течение года в 58-85% случаев. Многие авторы в своих работах доказали, что длительные сроки приема ИПП (более 12 месяцев) значительно увеличивают риск развития остеопороза, за счет нарушения естественных механизмов всасывания кальция в желудке, соответственно повышая риск переломов костей. Американские исследователи подсчитали, что пятилетняя полноценная антирефлюксная терапия обходится пациентам более чем в 6000 долларов. Вместе с тем, при прекращении приема даже самых эффективных препаратов и их комбинации не наблюдается длительная ремиссия. По данным зарубежных авторов рецидив симптомов заболевания

диагностируется у 50% пациентов через 6 месяцев после прекращения антирефлюксной терапии, а у 87-90% - через 12 месяцев [126]. Недостатком консервативного лечения являются длительные, зачастую фактически пожизненные курсы приема препаратов.

Несмотря на то, что устранение клинических симптомов рефлюкс-эзофагита любыми способами, к сожалению, является приоритетной задачей многих врачей, однако лечение пищевода Барретта требует дополнительных решений направленных на устранение патологических изменений в слизистой пищевода. Недавние исследования, зачастую являясь противоречивыми, дают возможность предположить, что терапия ингибиторами протонной помпы может снизить риск онкологической прогрессии при ПБ. В свете подобных публикаций, может сформироваться ошибочное мнение о том, что устранение клинических симптомов должно являться целью лечения больных ПБ.

Концептуально можно выделить три основных сценария, при которых лечение ПБ снизит риск онкологической прогрессии.

В первом случае терапия должна приводить к уменьшению, а еще лучше исчезновению, метаплазии эпителия пищевода. Полное исчезновение кишечной метаплазии, очевидно, снизит риск прогрессии, так как исчезнет непосредственный субстрат онкологического перерождения [20]. Более того, есть доказательства повышенного риска онкологической прогрессии в длинных сегментах ПБ по сравнению с короткими [14]. Исходя из этого, чем меньше протяженность изменённой слизистой пищевода, тем ниже риск прогрессии.

Вторым сценарием, при котором может, снизиться риск прогрессии ПБ в АК пищевода, является исчезновение дисплазии в слизистой Барретта на фоне проводимого лечения. Степень надежности определения дисплазии, в особенности дисплазии низкой степени, лишь одним и тем же патологоанатомом не высока. И зачастую, за формулировкой дисплазия низкой степени, скрываются, всего на всего, воспалительные изменения

слизистой, а не истинные патоморфологические и генетические преобразования эпителия Барретта [60]. Тем не менее, многочисленные исследования доказывают, что дисплазия низкой степени ассоциирована с более высоким риском онкопрогрессии, а, следовательно, ее исчезновение снижает этот риск.

И наконец, третьим путем снижения риска прогрессии в аденокарциному пищевода может быть создание состояния покоя и равновесия в эпителии Барретта [42]. Больные ПБ могут нормально существовать с измененной слизистой пищевода, при условии, что в ней не происходят морфологические и генетические процессы, ведущие к формированию рака. Пищевод Барретта опосредован рефлюкс-эзофагитом, следовательно, логично, что постоянное повреждающее воздействие соляной кислоты и желчных кислот на слизистую пищевода приводят к прогрессии заболевания. Устранение заброса приводит к инактивации патологических механизмов регуляции и генетических изменений эпителия, обусловленных хроническим воспалением в следствии рефлюкс-эзофагита, тем самым снижает риск онкологической прогрессии в пищеводе Барретта.

1.5.2 Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта

У пациентов с тяжелым РЭ, осложненным протяженной пептической стриктурой и/или язвой пищевода, а в ряде случаев после неудачных антирефлюксных операций из-за бесперспективности бужирования и/или неэффективности консервативной терапии нашла применение трансхиатальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой. За рубежом эту операцию впервые выполнил М. Orringer в 1977 году, в России - А.Ф. Черноусов в 1984 [6, 96]. Эзофагэктомия в данном контексте выглядит обоснованной, прежде чем у больного произойдет злокачественная трансформации пищеводной слизистой. Впервые показания для эзофагэктомии у больных ПБ предложил V.A. Starnes et al. в 1984 году, они включали: дисплазию эпителия; карциному *in situ*; длительно незаживающую язву Барретта, в т.ч. после

антирефлюксных операций. Позднее N.K. Altorki et al. (1990) выделили абсолютные (глубокие и пенетрирующие пептические язвы; высокую степень дисплазии; подозрение на малигнизацию; безуспешные предшествующие антирефлюксные операции) и относительные (пептические стриктуры, не поддающиеся бужированию; молодой возраст пациентов при их отказе от длительного динамического наблюдения) показания к резекции пищевода. Тем не менее, в настоящее время четких общепринятых показаний к выполнению эзофагэктомии у больных с ПБ не выработано.

J.M.Collard (2002) отмечает роль послеоперационного рефлюкс-эзофагита в повторном возникновении рака в оставшемся после резекции пищеводе. Справедливо заметить, что послеоперационный РЭ фактически не наблюдается у больных после субтотальной резекции пищевода с пластикой желудочной трубкой [Черноусов А.Ф. и др., 2001].

При аденокарциноме, макроскопически различимой на операции, регионарные метастазы выявляются уже у 55% больных [89]. Поэтому при гистологическом подтверждении аденокарциномы в сегменте Барретта, эзофагэктомию дополняют регионарной лимфодиссекцией [43]. При неоднократных и регулярных биопсиях частота ошибки уменьшается, но единственным способом полностью ее избежать, является тотальное удаление слизистой.

По литературным данным послеоперационная летальность при экстирпации пищевода может достигать 20%, она так же напрямую коррелирует с частотой выполнения подобных вмешательств в конкретном медицинском центре, и не превышает 5% в стационарах, где делают более 50 экстирпаций пищевода в год [5, 34].

В последние годы были проанализированы и переосмыслены результаты выполнения экстирпации пищевода больным пищеводом Барретта с дисплазией высокой степени. Анализ результатов исследований за последние два десятилетия показал, что лишь у 6,7-11,7% пациентов при

морфологическом исследовании удаленного пищевода была выявлена инвазивная аденокарцинома [72].

1.5.3 Возможности эндоскопического лечения пищевода Барретта

В последние годы произошло внедрение и широкое распространение в клиническую практику эндоскопических методов лечения ПБ, таких как аргон-плазменная коагуляция (АПК), электрокоагуляция (ЭК), фотодинамическая терапия (ФДТ), эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС), радиочастотная абляция (РЧА) и криодеструкция.

АПК, по мнению многих авторов, наиболее эффективная методика в лечении больных с ПБ, рецидивы ПБ после встречаются, в основном, у пациентов с длинным сегментом ПБ, на фоне снижения дозы ИПП после процедуры. В некоторых публикациях суммарная частота составила 62% [64]. Таким образом, малая длина сегмента ПБ и нормализация рН — обязательные условия безрецидивного течения ПБ после АПК.

Описание применения электрокоагуляции (ЭК) в лечении ПБ встречается в литературе несколько реже. В сравнительном исследовании не выявлено статистически значимых различий между частотой рецидивов ПБ после АПК и ЭК в сочетании высокодозной терапией ИПП [108].

В литературе встречаются результаты применения лазерной деструкции слизистой оболочки пищевода у больных с ПБ с использованием неодимового иттрий-алюминиевого или калий-титанил-фосфатного лазеров. Однако есть данные, что у 8 из 21 пациентов после лазерной деструкции выявлен рецидив метаплазии и авторы не рекомендуют применять лазерную деструкцию для лечения ПБ [51].

При криодеструкции глубина воздействия составляет 2 мм, эффективность метода в лечении больных ПБ, по некоторым данным, достигает 78% при использования криоабляции в режиме распыления с низким давлением [63].

Одной из проблем при деструкции слизистой является циркулярный характер распространения кишечной метаплазии, часто захватывающий

большие участки пищевода. У многих из этих методов невозможен точный контроль глубины деструкции слизистой и при циркулярном воздействии это приводит к высокому проценту возникновения стриктур, нарушению двигательной активности пищевода с развитием дисфагии, перфорации пищевода и кожным осложнениям [139].

Несмотря на популярность новых методик, при их использовании нередко наблюдают рецидив заболевания, а так же на сегодня нет достоверных результатов их применения в отдаленном периоде [121].

Внедрению эндоскопических методик сопутствует ряд осложнений, таких как формирование стриктур пищевода, развитие кровотечений, перфораций, боли за грудиной, лихорадки и боли при глотании. Так, после ФДТ и РЧА по различным данным, частота развития стриктур пищевода может достигать от 6 до 36%, а кровотечений от 0 до 10% [46, 109].

1.5.4 Возможности антирефлюксной хирургии в лечения пищевода Барретта

Целью оперативного лечения является восстановление функции разрушенного антирефлюксного механизма кардии, за счет формирования искусственной антирефлюксной манжеты, с целью предотвращения патологического заброса содержимого желудка и 12-ти перстной кишки в пищевод [7].

Хирургические методы играют значимую роль в лечении пациентов с пищеводом Барретта, обеспечивая лучший контроль внутрипищеводной кислотности, чем терапия ингибиторами протонной помпы [8,59,95]. Более того, результаты некоторых исследований доказывают, что хирургическое лечение гораздо предпочтительнее консервативной терапии, так как оно с высокой вероятностью предотвращает метапластическую прогрессию в слизистой при ПБ, а следовательно и последующую малигнизацию [17]. По данным клиники Mayo среди 118 пациентов подвергшихся антирефлюксным операциям и после этого наблюдавшихся в течение 18,5 лет, только у 3 больных развилась аденокарцинома пищевода в течение 3 лет после

оперативного лечения, что наводит на мысль о наличии патологических изменений тканей уже на момент операции [127].

К сожалению, число больных принимающих кислото-снижающие препараты после операции по некоторым данным достигает 62%. В настоящее время в мире применяют множество вариантов антирефлюксных операций (Nissen, Toupet, Dor, Hill, Belsey-MarkIV), однако их результаты, при которых у 30-66% больных наблюдают рецидив клинических проявлений болезни, а число повторных операций достигает 20% нельзя признать удовлетворительными. Применение хирургами разных антирефлюксных вмешательств, свидетельствует об отсутствии преимущества в эффективности какой-либо операции. Учитывая недостатки вышеперечисленных операций, в начале 70-х годов XX века А.Ф. Черноусов разработал альтернативный вариант хирургического лечения рефлюкс-эзофагита [4]. Ключевыми условиями успеха операции, являются обязательные к выполнению, следующие технические аспекты: сформированная антирефлюксная манжета должна быть симметричной, чтобы не препятствовать моторике пищевода; манжета должна быть надежно фиксирована к пищеводу 4 не рассасывающимися швами, для предотвращения ее разворачивания; не следует фиксировать манжету к диафрагме для сохранения физиологической подвижности пищеводно-желудочного перехода, что позволяет избежать болевого симптома и создает условия для ее адекватного функционирования как брюшной, так и в грудной полости. Эффективность авторского метода была доказана более чем на 1000 больных в течение 30 лет наблюдений и достигает 90%.

Доказано, что в случае эффективности, операция Ниссена предотвращает патологический заброс кислоты и желчи в пищевод, излечивает рефлюкс-эзофагит [41]. Нивелирование рефлюкса по средствам фундопликации облегчает симптомы болезни, а так же способствует изменениям, приводящим к снижению риска онкологической прогрессии в эпителии. Так, антирефлюксная операция, что было доказано в ряде

исследований, приводит к уменьшению длины сегментов пищевода Барретта [31,41]. Более того, она может привести к полному исчезновению очагов метаплазии слизистой. По данным S.R. DeMeester при эндоскопическом контроле регрессию кишечной метаплазии после антирефлюксной операции наблюдали у 73% больных [40, 55, 59]. В исследованиях Low и соавт. снижение протяженности очагов метаплазии после операции наблюдали в 71% наблюдений, а в 14% полное исчезновение кишечной метаплазии [77]. Oelschlager и соавт. сообщили о полном отсутствии метаплазии после хирургического лечения у 30 из 54 больных с короткими сегментами ПБ, однако подобный результат не был, достигнут ни у одного из 36 пациента с длинными сегментами [93]. В, наверное, самом крупном исследовании по хирургическому лечению больных с короткими сегментами ПБ, Csendes сообщил о полной регрессии кишечной метаплазии у 61% пациентов в течение 49 месяцев. В систематическом обзоре Chang докладывает о полном исчезновении КМ после операции у 17% от общего числа больных [31].

Так же доказано, что антирефлюксная хирургия приводит к регрессии дисплазии низкой степени [31, 40]. S.R. DeMeester наблюдал исчезновение дисплазии низкой степени у 44% больных, а Oelschlager у 53% [59]. В своем обзоре Chang описывает регрессию дисплазии низкой степени после антирефлюксной операции у 57% от общего числа больных [93]. Ashraf A. Mohamed и соавторы наблюдали регрессию дисплазии у 77,8% больных с дисплазией низкой степени после антирефлюксной операции [16]. Более того, доказано, что хирургическое лечение влияет на экспрессию генов у больных рефлюкс-эзофагитом. Так получены результаты о нормализации уровня экспрессии генов COX-2 и IL-8 после антирефлюксной операции, подтверждая возможность о регрессии генетических аномалий и регенерации эпителия при настоящей дисплазии низкой степени [68, 94, 131]. В долгосрочном проспективном исследовании, сопровождавшемся регулярным эндоскопическим контролем за неизменным плоским эпителием пищевода, Oberg сообщил, что у пациентов подвергшихся антирефлюксной операции в

10,3 раза меньше вероятность образования кишечной метаплазии, в сравнении с группой больных получавших медикаментозное лечение [90]. Логично, что при отсутствии у больных кишечной метаплазии, снижается и риск развития АК пищевода [121]. Так же на примере ряда исследований больных ПБ продемонстрировано отсутствие или крайне редкое наблюдение прогрессии слизистой до дисплазии высокой степени или АК после антирефлюксной операции [59, 77, 81]. Так, Chang публикует данные о наличии, каких либо прогрессивных изменений слизистой пищевода, лишь у 4,2% пациентов после хирургического лечения [31]. В тщательно исследованной группе больных в Швеции, Oberg обнаружил повышение в 2,3 раза риска развития дисплазии низкой степени среди пациентов получавших консервативное лечение ПБ, по сравнению с теми, кому выполняли фундопликацию [41]. Более того, не у одного пациента после оперативного лечения не развилась дисплазия высокой степени или АК пищевода. При этом наблюдали гораздо более высокую статистически значимую частоту прогрессии до дисплазии высокой степени и АК пищевода у пациентов группы консервативного лечения [91]. На сегодняшний день, существует лишь одно рандомизированное исследование риск прогрессии ПБ сравнивающее пациентов, которых лечили консервативным и хирургическим методом. Это сообщение из Испании опубликованное Parilla включает 101 больного ПБ. Пациентов рандомизировали и подвергли хирургическому (n=43) и медикаментозному лечению (n=58). При последующем наблюдении, средний период которого составил 6 лет, у пациентов после хирургического лечения значительно реже, чем в группе получавшей консервативную терапию, наблюдали дисплазию [97]. При последующем анализе, авторы сообщили, что в хирургической группе сохранялась стабильной экспрессия генов Ki-67 и p53, в то время как среди терапевтических больных она значительно и прогрессивно увеличивалась [79]. А. Csendes в мет-анализе 36 публикаций с 1980 по 2006 гг. сообщает о развитии аденокарциномы в 3,8% наблюдений 712 пациентов с ПБ прошедших хирургическое лечение [38].

Описанные выше результаты исследования свидетельствуют о том, что антирефлюксная хирургия создает состояние покоя и отсутствия прогрессии в эпителии Барретта, которое является равносильным снижению вероятности онкологической прогрессии. Свидетельством, в поддержку этой концепции является тот факт, что у пациентов подвергшихся антирефлюксной операции прогрессия наступает в течение первых 5 лет после лечения, вероятнее всего вследствие генетических нарушений уже присутствовавших на момент операции. В противоположность этому, прогрессия заболевания спустя 5 лет после лечения практически не наблюдается, и зачастую связана с неудачным выполнением операции. Если бы хирургическое лечение никак не влияло на естественное природное течение болезни, можно было бы ожидать развитие рака в любой период времени, а не в течение первых лет как это происходит при оперативном лечении.

1.5.5 Молекулярные маркеры при пищеводе Барретта и аденокарциноме пищевода

В процессе преобразований от нормальной слизистой пищевода до кишечной метаплазии и аденокарциномы, клетки приобретают способность к избеганию апоптоза, бесконтрольной пролиферации, стимуляции ангиогенеза, инвазии в низлежащий эпителий, и метастазированию. Эти процессы сопровождаются геномной нестабильностью, изменениями в архитектуре тканей, развитием опухолевой микросреды, изменением иммунного ответа. Все эти изменения отражаются на тканях и биологических жидкостях организма (сыворотка и плазма крови, слизистые выделения, моча) изменяя их геномный, протеомный и метаболический профили [125]. Таким образом, биомаркер может быть исследован в любом вышеперечисленном источнике и способен отражать подлежащие патологические и гомеостатические изменения.

Исследователи неоднократно обсуждали важность молекулярно-генетических маркеров для оценки риска онкологической прогрессии при пищеводе Барретта, обозначив их изучение в качестве приоритетного

направления молекулярной и клинической онкологии [48]. Клиническая практика показывает, что эндоскопический контроль и взятие биопсии для гистологического исследования, не дает желаемого результата при наблюдении за больными ПБ [118], а прогноз выживаемости среди пациентов с аденокарциномой пищевода остается низким [37]. Эти обстоятельства требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза при пищеводе Барретта.

В настоящее время в мировой литературе описано множество молекулярно-генетических изменений происходящих в ходе прогрессии ПБ в аденокарциному пищевода [32].

Доказано, что изменение метилирования ДНК появляется на ранних стадиях развития АК, а, следовательно может использоваться в качестве раннего диагностического маркера. Несмотря на то, что индивидуальные геномные аномалии обладают некоторым потенциалом в диагностике ПБ, лучшие результаты получают при их комбинированном использовании [49]. Ранним событием, происходящим в патогенезе ПБ, наряду с аномальным метилированием генов-супрессоров опухолевого роста, также считают потерю хромосомных локусов 9p и 17p. Если эти изменения сопровождается другими хромосомными поломками, такими как анеуплоидия и тетраплоидия, то риск развития АК пищевода увеличивается почти в 10 раз: от ожидаемых 12% до 80% [53]. Однако, сегодня, клиническим лабораториям технически трудно исследовать биомаркеры, связанные с исследованием хромосом в образцах тканей, что ограничивает широкое внедрение маркеров этого типа в повседневную практику.

В качестве альтернативы геномные изменения могут выявляться на белковом уровне в ходе иммуногистохимического исследования. Одним из наиболее известных и ранних геномных изменений является делеция локуса на хромосоме 17p, в которой расположен ген, кодирующий белок - опухолевый супрессор *TP53*, потеря экспрессии белка p53 в образцах ткани

коррелирует с прогрессией заболевания [29]. Однако, исследование экспрессии гена, в качестве отражения хромосомной перестройки является менее прогностически значимым, по сравнению с методиками мониторирующими множественные генетические аномалии. Более того, такие высокочувствительные изменения, как мутации и делеции не всегда можно диагностировать на белковом уровне [86].

Не так давно были проведены исследования с использованием высокочувствительных геномных технологий, таких как сравнительная геномная гибридизация и микроматричный анализ, которые подтвердили ранее выявленные изменения геномной копииности в определенных локусах, а так же выявили новые локусы в геноме, подвергающиеся изменениям копииности в ходе злокачественной трансформации метаплазия-дисплазия-карцинома [71]. Было наглядно продемонстрировано, что с прогрессированием заболевания от ранней стадии к поздней, число хромосомных аномалий возрастает по различным оценкам с 2 до 30% [138].

Опубликованные в последнее время работы по изучению молекулярного патогенеза опухолей, позволяют глубже понимать генетические аномалии связанные с патогенезом АК пищевода. Сравнительный геномный анализ АК пищевода и плоскоклеточного рака пищевода, представленный Agrawal и коллегами подтвердил описанную ранее связь мутаций в гене *TP53* с формированием АК пищевода [11]. Авторы выполнили сравнительный геномный анализ тканей, полученных от больных с пищеводом Барретта и АК пищевода, и сделали вывод, что большинство геномных изменений приводящих к развитию АК пищевода начинают проявляться заранее, еще на стадии ПБ [11]. Аналогичные выводы были сделаны при изучении последовательно взятых биопсийных образцов на стадии ПБ и АК пищевода у одного и того же больного [123]. Авторы выделили новый ген-супрессор опухолевого роста *ARID1A* и у 15% пациентов с АК пищевода в образцах тканей показали потерю данного белка. Исследования *in vitro* позволили предположить, что этот ген связан с

пролиферацией и инвазией [123]. Самые современные публикации с использованием метиломного анализа высокого разрешения предоставили свидетельства об изменении метилирования не только в регулирующих областях генов, но и в областях генома, которые отвечают за функционирование некодирующих РНК. Авторы определили, что ген *AFAP1-AS1*, отвечающий за некодирующий транскрипт, гиперметилован в образцах ПБ и АК, и его транскрипционная инактивация значительно снижает агрессию клеточных линий OE33 и SKGT4, а также АК пищевода [140].

Непосредственно для ПБ характерным признаком является потеря генетической информации в локусах 9p21, 5q, 13q, 17p и 18q, в то время как при прогрессировании заболевания наблюдается увеличение копийности локусов 2p, 8q и 20q, а при АК пищевода выявляют значительную хромосомную нестабильность. В результате генетических перестроек происходит нарушение экспрессии генов, локализованных в районе перестройки: *TP53* (локус 17p) и *P16* (локус 9p21), *FHIT* (локус 3p14), *APC* (локус 5q), *RB1* (локус 13q), регуляторных факторов клеточного цикла циклин D1 и MDM2, рецепторов факторов роста (EGFR), TGF- α (трансформирующий фактор роста), C-erbB2 и молекул клеточной адгезии (E- и P-кадгерина и α - и β - катенина), а также протеаз (uPA, активатор плазминогена урокиназы) [57]. Кроме того, молекулярные изменения напрямую связаны не только со структурными изменениями в ДНК, но и с эпигенетическими процессами, происходящими при канцерогенезе, такими как нарушения метилирования и ацетилирования гистонов [33].

В соответствии с определением биомаркер – это характеристика, которая объективно оценивает и измеряет, в качестве индикатора, нормальные биологические процессы, патогенетические процессы или фармакологический ответ на терапевтическое воздействие [21].

Основываясь на результатах исследований диагностических и прогностических маркеров при последовательном изменении метаплазия

Барретта – дисплазия – аденокарцинома пищевода, их можно разделить на четыре основные группы [134]: 1 - диагностические биомаркеры наличия заболевания; 2 - биомаркеры оценки риска прогрессии ПБ в АК пищевода; 3 - маркеры прогноза ответа на лечение; 4 – маркеры выживаемости, то есть непосредственного прогноза для аденокарциномы пищевода.

Диагностические биомаркеры наличия заболевания. Традиционно для выявления и диагностики пищевода Барретта используют гистологический анализ ткани, полученной из области пищеводно-желудочного перехода при эндоскопическом исследовании, хотя важность выявляемых при этом гистологических подтипов (кардиального эпителия, эпителия дна желудка, столбчатого эпителия и кишечной метаплазии с наличием бокаловидных клеток) остается до конца не изученной [106]. Актуальность диагностики и определения этих факторов обсуждается уже в течение многих лет, но перспективных исследований, проясняющих прогностическую способность гистологических подтипов, в настоящее время нет. Так проводимые в настоящее время исследования генетических факторов, например *TFF3* в сочетании с не инвазивными диагностическими методиками, являются перспективными, с точки зрения возможности селективного скрининга пациентов. Тем не менее, перед дальнейшим клиническим применением, эти данные требуют независимой оценки и проверки.

Биомаркеры оценки риска прогрессии пищевода Барретта в АК пищевода. По аналогии с диагностическими биомаркерами, сегодня в клинической практике для оценки риска прогрессии ПБ ориентируются на степень дисплазии в биоптатах, полученных при эндоскопическом исследовании. Даже если не принимать во внимание возможность ошибок при гистологическом исследовании, по различным данным дисплазия высокой степени ассоциирована с риском прогрессии в АК пищевода в 40% случаев [104]. В связи с этим, чтобы избежать гипо- и гипердиагностики, должны быть стандартизированы критерии оценки дисплазии [104]. Делеции конкретных генетических локусов, особенно 17p, так же указывает на

высокую вероятность прогрессии в АКП. Экспрессии P53, а также гиперметилирование p16 и APC демонстрируют высокую активность, эти маркеры изучены в рамках ретроспективных исследований, однако не были внедрены в клиническую практику, в основном вследствие больших экономических и временных затрат.

Маркеры прогноза ответа на лечение. Число потенциальных биомаркеров ответа на проводимое лечение значительно ниже, чем число диагностических маркеров или маркеров прогрессии, а их достоверность не так велика. В настоящее время используются новые схемы лечения АК пищевода, в частности таргетная терапия целенаправленно воздействующая на определенный этап патогенеза опухоли. Ограниченное количество доступных и надежных маркеров ответа на лечение, следует рассматривать в качестве отправной точки для исследований в области создания более надежных и прогностически-значимых биомаркеров. Сегодня к маркерам ответа на лечения относят исследования аллельных потерь генов *p16* и *TP53*.

Маркеры прогноза для аденокарциномы пищевода. Большинство биомаркеров данной категории, являются белками, отвечающими за факторы роста (циклин D1, EGFR, Ki-67, HER2 / Neu, TGF - α), отсутствие чувствительности к ингибирующим факторы роста сигналам (TGF- β 1, APC, P21), уклонение от запрограммированной клеточной гибели (Bcl-2, ЦОГ-2, NF-kB), безграничный репликативный потенциал (теломераза), устойчивый ангиогенез (CD105, VEGF), инвазию и метастазирование (Cadherin, uPA, TIMP), степень дифференцировки опухоли (MGMT), и воспаление связаны с раком (NF-kB, COX-2) отражают лишь типичные для онкологических заболеваний признаки [57]. Помимо функциональной гетерогенности данных маркеров, их применение так же остается под вопросом. Сегодня обсуждают какие из большого разнообразия маркеров, как и когда использовать, а так же должны ли мы использовать отдельно взятые маркеры или их панель. Данные литературы в настоящее время не дают четких рекомендаций для решения этой проблемы. Несмотря на высокий уровень значимости

биологических маркеров, неизвестна их эффективность в повседневной клинической практике.

Кроме геномных аномалий, ассоциированных с прогрессией заболевания, большую роль в развитии АК играют наследственные генетические факторы. Риск развития ПБ/АК и рефлюкс-эзофагита возрастает в 2 – 4 раза, в случае когда кто-либо из родственников первого порядка страдает этими заболеваниями [107].

Развитие современных генетических технологий обуславливает прогресс в исследованиях специфической экспрессии генов при АК пищевода, ученые находят уникальные наборы генов, которые можно использовать в качестве панели для диагностики, прогноза и предопределения прогноза заболевания. Выявление изменений в экспрессии генов является крайне полезным для детального понимания патогенеза ПБ и АК и является основой для создания в будущем адекватной методики лечения. Прогностическая стратификация аденокарциномы пищевода в настоящее время основывается на системе TNM с использованием обычных клинических и патолого-морфологических критериев оценки опухоли, а также оценки местных и отдаленных метастазов [117]. Сегодня, для формирования наилучшей прогностической системы биомаркеров, необходим ретроспективный статистический анализ образцов аденокарциномы пищевода, в ходе независимых когортных исследований с проведением молекулярно-генетического анализа, а так же их проспективное изучение.

К сожалению любой биомаркер требующий забора образцов ткани трудно применить для популяционного скрининга, и он будет экономически не выгоден. Исследование крови можно осуществлять сравнительно легко и часто, что значительно повышает возможность раннего выявления диспластических изменений. В настоящее время показано, что источником биомаркеров могут выступать циркулирующие опухолевые клетки или внеклеточная циркулирующая опухолевая ДНК. Однако, для таких

исследований необходимы соответствующие технические возможности, обладающие высокой чувствительностью, для раннего обнаружения небольшого количества опухолевых клеток в циркуляторном русле [12, 45].

Zhai с коллегами, применяли профилирование геномного метилирования ДНК для внеклеточно циркулирующих молекул ДНК [142]. Они выяснили, что профиль метилирования внеклеточной ДНК является репликой профиля метилирования в соответствующих образцах опухолевой ткани, и может быть использован для выявления отличий между здоровыми тканями, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода. Kawakami с соавторами изучали метилирование гена *APC* в образцах опухолевой ткани и плазмы крови и наблюдали четкую корреляцию стадии опухоли и изменения метилирования *APC* плазмы крови [66]. В комбинации с метилированием *DAPK*, измерение метилирования *APC* на дооперационном этапе в периферической крови позволяло устанавливать разницу между короткой (<2,5 лет) и длинной выживаемостью с чувствительностью до 99,9% и специфичностью в 57,1% [58]. Таким образом, использование изменений метилирования в циркулирующих молекулах ДНК в ходе прогрессии АКП является перспективным альтернативным методом ранней диагностики заболевания.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование включено 94 пациента: 60 больных рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта и 34 - аденокарциномой пищевода, которым было проведено обследование и лечение в Клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко за период с 2013 г. по 2016 г. Всего среди больных пищеводом Барретта было 32 мужчины и 28 женщин, возраст пациентов варьировал от 26 до 80 лет (средний возраст $59,0 \pm 13,9$ лет). Среди пациентов с аденокарциномой пищевода было 20 мужчин и 14

женщин, возраст которых варьировал от 19 до 75 лет (средний возраст $57,0 \pm 11,7$ лет).

Основную группу наблюдения составили 60 больных пищеводом Барретта, которым выполняли эндоскопический контроль изменений слизистой оболочки пищевода с взятием биопсии для морфологического и генетического анализа до и после хирургического лечения. Во вторую группу наблюдения вошли 34 пациента с аденокарциномой, которым после оперативного вмешательства проводили морфологическое и генетическое исследование слизистой пищевода в макропрепарате. Вторая группа больных была введена в исследование с целью формирования панели молекулярно-генетических маркеров онкологической прогрессии, характерных для подтвержденной морфологическим исследованием аденокарциномы Барретта, развившейся на фоне рефлюкс-эзофагита длительного течения.

Критериями включения больных в исследование считали выявление при патоморфологическом анализе слизистой пищевода кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени, аденокарциномы пищевода.

В исследование так же введены больные пищеводом Барретта, которым ранее проводились различные оперативные вмешательства на кардии.

У всех больных были выявлены признаки эзофагита различной степени тяжести согласно эндоскопической классификации рефлюкс-эзофагита (А.Ф.Черноусов, 1973). В подавляющем большинстве наблюдений был диагностирован средней степени тяжести и тяжелый эзофагит. Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести рефлюкс-эзофагита согласно классификации А.Ф. Черноусова представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести рефлюкс-эзофагита согласно классификации А.Ф. Черноусова, 1973 г.

Степень тяжести рефлюкс-эзофагита	Число больных
Легкий эзофагит	-
Средней тяжести эзофагит	11
Тяжелый эзофагит	40
Пептическая стриктура пищевода	9
Итого:	60

Пищевод Барретта патогенетически является результатом рефлюкс-эзофагита, обусловленного наличием анатомического субстрата – грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. С целью оценки степени укорочения пищевода и определения вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которые принципиально влияют на тактику хирургического лечения, всем пациентам на дооперационном этапе наряду с эндоскопическим исследованием, выполняли рентгенографию пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки.

В клинической практике используем классификацию грыж пищеводного отверстия диафрагмы Б.В. Петровского и Н.Н. Каншина. У всех пациентов по данным рентгенологического исследования диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение пациентов по видам грыж ПОД согласно классификации Б.В. Петровского, Н.Н. Каншина, 1965 г.

Вид грыжи ПОД	Число больных
Кардиальная грыжа ПОД	43(72%),
Кардиофундальная грыжа ПОД	6(11%)
Субтотальная грыжа ПОД	3(5%)
Рецидивная грыжа ПОД	8(12%)
Тотальная грыжа ПОД	0
Итого:	60(100%)

В соответствии с классификацией укорочения пищевода предложенной А.Ф. Черноусовым у 32 больных диагностировали укорочение I степени, у 28 больных – II степени.

Короткие (протяженностью менее 3 см) пептические стриктуры пищевода диагностировали у 9, кольца Шацкого у 4 больных.

Короткие сегменты пищевода ПБ (менее 3 см) при эндоскопии диагностировали у 42 пациентов, длинные (более 3 см) у 17. По результатам гистологического исследования образцов ткани в 32 наблюдениях была выявлена метаплазия эпителия, в 28 - дисплазия.

Оперативное лечение проведено всем 94 (100%) больным.

В группе оперированных больных с пищеводом Барретта было 32 мужчины и 28 женщин, в возрасте от 31 до 80 лет (средний возраст – 59 лет, табл. 3). В группе оперированных больных с аденокарциномой пищевода было 20 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст – 57 лет).

Распределение больных обеих групп по полу и возрасту (n=94).

Группа больных	Число больных, абс.						Всего
	М	Ж	< 25	26-45	46-60	> 60	
Пищевод Барретта	32	28	0	14	19	27	60
АК пищевода	20	14	2	4	12	16	34
Итого:	52	42	2	18	31	43	94

Для классификации больных аденокарциномой пищевода использовали международную классификация по системе TNM (International Union against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours, 7-е издание, 2009)

Первичная опухоль (T)

T _x	первичная опухоль не может быть определена
T ₀	никаких доказательств первичной опухоли
T _{is}	карцинома in situ/тяжелая дисплазия
T ₁	опухоль прорастает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу
T _{1a}	опухоль прорастает в собственную пластинку слизистую оболочку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T _{1b}	опухоль прорастает подслизистую основу
T ₂	опухоль прорастает в мышечную оболочку
T ₃	опухоль прорастает в адвентициальную оболочку
T ₄	опухоль прорастает в прилежащие ткани и органы
T _{4a}	опухоль прорастает в плевру, перикард или диафрагму
T _{4b}	опухоль прорастает в другие соседние структуры: аорту, тела позвонков или трахею

Региональные лимфатические узлы (N)

N_x региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N_0 нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N_1 метастазы в 1-2 региональных лимфатических узлах

N_2 метастазы в 3-6 региональных лимфатических узлах

N_3 метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах

Отдаленные метастазы

M_0 нет отдаленных метастазов

M_1 есть отдаленные метастазы

Распределение пациентов с аденокарциномой пищевода по стадиям заболевания представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение больных аденокарциномой пищевода по стадиям (TNM 2009).

Стадия	Число больных, абс.
IA	1
IIA	4
IIB	12
IIIC	9
IV	8

Среди обследованных больных **пищеводом Барретта** наиболее распространенными были жалобы на изжогу, боль в грудной клетке и верхнем отделе живота, отрыжку, а так же дисфагию. Сочетание со скользящей грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, укорочением пищевода и другими заболеваниями изменяют и усложняют клиническую картину.

Изжога беспокоила 51 больного пищеводом Барретта. При этом жалобы на кратковременную изжогу предъявляли 8 пациентов, на длительную - 38 больных. Оставшиеся 5 пациентов изжога беспокоила лишь на начальных этапах заболевания.

Болевой синдром беспокоил 49 больных. Как правило, боль имела связь с приемами пищи. Наиболее характерными были боль за грудиной и в верхней половине живота жгучего характера. В 40% наблюдений боль иррадиировала в межлопаточную область, шею, левое плечо. У большинства больных (72%) боль носила постоянный характер, нежели периодический.

Преобладала боль, локализованная в грудной клетке: боль за грудиной у 26 больных, в области сердца у 9 больных. С одинаковой частотой наблюдали боль в подреберье (правом или левом) и спине – 4 пациента. Локализация боли в эпигастрии диагностирована у 10 больных.

Преобладание больных с локализацией болевого синдрома за грудиной и в области сердца во многом связано с расположением большей части желудка в заднем средостении в связи с укорочением пищевода, а так же с гастрокардиальным синдромом (синдром Удена-Ремхельда). Стоит отметить, что среди больных пищеводом Барретта преобладали лица старшей возрастной группы с множеством сопутствующих кардиологических и других заболеваний.

Отрыжка воздухом (аэрофагия) беспокоила 41 пациента. Жалобы на рвоту предъявляли 8 (14%) больных. Рвота возникала, как правило, после приема пищи, и в положении лежа.

Дисфагию наблюдали у 12 больных. У 9 больных дисфагия была обусловлена пептической стриктурой терминального отдела пищевода на фоне тяжелого рефлюкс-эзофагита и возникала в начале приема пищи. Эти больные имели продолжительный анамнез заболевания (более 15 лет).

Еще одним проявлением желудочно-пищеводного рефлюкса, возникающим вследствие декомпенсации клапанного аппарата кардии, является срыгивание. Жалобы на срыгивание предъявили 7 (14%) больных.

Этот симптом появлялся лишь в последние месяцы заболевания, что свидетельствует о прогрессирующем его течении. Срыгивание зачастую возникало внезапно в горизонтальном положении или во время наклона тела вперед. Возникновение срыгивания в положении лежа, как правило, в ночное время во время сна, являлось причиной аспирации с последующим развитием так называемых внепищеводных проявлений рефлюкс-эзофагита со стороны дыхательной системы – кашля, бронхита, аспирационной пневмонии и т.д.

Жалобы на кашель предъявляли 20 (40%) больных пищеводом Барретта. Кашель у всех пациентов был хроническим, так как длился от 3 и более недель. Более половины пациентов (69%) отмечали исчезновение кашля в периоды ремиссии на фоне приема ингибиторов протонной помпы.

Бронхиальной астмой на фоне длительно существующего рефлюкс-эзофагита страдали двое больных. В пользу возникновения заболевания именно на фоне несостоятельности клапанного аппарата кардии может служить взаимосвязь симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и респираторных симптомов, а так же положительный эффект от антирефлюксной терапии. Приступы сердцебиения и перебоев в работе сердца были отмечены у 11 больных второй группы, причем они были напрямую связаны с приемами пищи.

Среди больных **аденокарциномой пищевода** дисфагия являлась ключевым симптомом, появление которого зачастую являлось причиной обращения за медицинской помощью. Прогрессирующее затруднение прохождения пищи (от твердой до жидкой и полужидкой) по пищеводу отмечали 28 пациентов с аденокарциномой пищевода вне зависимости от локализации опухоли. Жалобы на тошноту и рвоту опосредованные дисфагией предъявляли 22 больных.

Болевой синдром беспокоил 26 пациентов. Как правило, боль имела связь с приемами пищи. Наиболее характерной была боль за грудиной жгучего или тупого (давящего) характера.

Жалобы на изжогу при поступлении предъявляли 2 пациента, однако после детального опроса выяснялось, что в анамнезе изжога беспокоила 28 больных в среднем в течение последних 5 лет.

Классические для пациентов с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта жалобы на повышенную утомляемость, слабость и снижение массы тела предъявляли 28 и 25 больных соответственно. При этом прогрессия вышеуказанных жалоб среди пациентов была пропорциональна длительности течения и прогрессирования дисфагии.

Сопутствующие заболевания были диагностированы у 53 больных пищеводом Барретта и у 28 пациентов с аденокарциномой пищевода (табл. 5). У 100% больных аденокарциномой пищевода была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, что лишний раз подтверждает патогенез развития заболевания.

Таблица 5.

Сопутствующие заболевания у больных пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода (n= 94*)

Сопутствующее заболевание	Число больных, абс.	
	Больные пищеводом Барретта	Больные аденокарциномой пищевода
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	60	34
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК)	10	12
Хронический атрофический гастрит	30	10
Хронический бульбит	14	0
Желчнокаменная болезнь	9	16
Триада Saint (сочетание грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулеза кишечника, желчнокаменной болезни)	8	6
Дивертикул пищевода	1	0
Лейомиома пищевода	1	0
Хронический панкреатит	5	2

Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга	7	8
Ишемическая болезнь сердца III функционального класса длительного течения	11	12
Гипертоническая болезнь 2 стадии 3 степени (ВОЗ)	17	14
Мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий	5	2
Персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести (ВОЗ)	2	2
Дыхательная недостаточность	18	6
Декомпенсированный сахарный диабет II типа	3	2
Алиментарно-конституциональное ожирение 3 ст.	34	20
Хроническая анемия	1	4
Заболевания щитовидной железы	7	0
Другие заболевания	16	12

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких заболеваний

Зачастую перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах брюшной полости провоцируют развитие пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.

Ранее 23 пациентам в других клиниках были выполнены различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости (табл. 6).

Таблица 6.

Ранее перенесенные хирургические вмешательства у больных пищеводом Барретта (n=22*)

Хирургические вмешательства	Число операций, абс.
Реконструктивная антирефлюксная операция	7
Фундопликация Nissen (традиционная)	6
Фундопликация Nissen (лапароскопическая)	3
Диафрагмокурорафия	4
Гастропликация	1
Холецистэктомия	3

Ушивание перфоративного отверстия желудка	2
Резекция желудка по Бильрот I	1
Селективная проксимальная ваготомия	1
Мастэктомия	8
Грыжесечение, пластика передней брюшной стенки	3
Аппендэктомия	2
Тиреоидэктомия	2
Спленэктомия	1
Трепанация черепа, удаление кисты головного мозга	1
Пангистерэктомия	1

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких операций

Среди больных аденокарциномой лишь у одного больного ранее было проведено хирургическое вмешательство – нефрэктомия.

Важно отметить, что 10 больным пищеводом Барретта ранее были выполнены различные антирефлюксные операции. Трем пациентам ранее выполнили более 3 антирефлюксных операций. Одной больной была выполнена лапароскопическая фундопликация по Nissen, практически сразу она отметила рецидив клинической картины рефлюкс-эзофагита, в связи с чем, в течение последующего года ей провели три реконструктивных антирефлюксных операции (2 лапароскопически и 1 традиционным доступом). Другому пациенту выполнили 5 антирефлюксных вмешательств по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Первые 4 операции выполняли трансторакальным доступом, в ходе пятой операции применяли комбинированный трансабдоминальный и трансторакальный доступ, с пластикой диафрагмы сетчатым имплантатом. Важно отметить, что практически сразу после всех операций пациент отмечал выраженный болевой синдром, который впоследствии становился хроническим, что вероятно всего связано с выбором хирургического доступа. Мы наблюдали 3 пациентов, которым ранее выполняли антирефлюксные операции

использую для пластики диафрагмы в области пищеводного отверстия сетчатый эндопротез. У 7 из 10 больных с рецидивом грыжи пищеводного отверстия диафрагмы ранее выполняли операцию Nissen. Проанализировав жалобы пациентов до и после операции (изжога, чувство горечи во рту, тяжесть и боль в эпигастрии, и правом подреберье), отмечено не только их почти полное регрессирование в раннем послеоперационном периоде, но и прогрессирование в отдаленном периоде.

2.2 Диагностика пищевода Барретта

Диагноз пищевод Барретта устанавливали в случае обнаружения видимых при эндоскопическом исследовании сегментов цилиндрического эпителия кишечного типа в пищеводе и обнаружении бокаловидных клеток при гистологическом исследовании биопсийного материала.

2.2.1 Эндоскопическое обследование больных пищеводом Барретта

Эндоскопическое исследование с взятием биопсии и последующим гистологическим исследованием полученного материала является ключевым для больных пищеводом Барретта, так как именно оно позволяет установить диагноз. Оно позволяет выявить выраженность воспалительных изменений в пищеводе, желудке и ДПК, уровень, на котором располагается пищеводно-желудочный переход и зубчатая линия, оценить размеры измененной слизистой пищевода «языков пламени», выявить наличие и протяженность стриктуры. Такие методы исследования как, [манометрия](#), [суточная рН-метрия](#) применяли индивидуально по показаниям.

Эзофагогастродуоденоскопию проводили аппаратом FUJINON, EG-450WR5 (Япония). Для морфологического исследования проводилась четырех-квadrантная биопсия слизистой оболочки дистального отдела пищевода (4 фрагмента, расположенные на 12, 3, 6, 9 часах на 2 см выше Z-линии, а также из отдельных очагов измененной слизистой), слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Показанием к биопсии слизистой оболочки пищевода служил эрозивный рефлюкс-эзофагит в анамнезе или в настоящее время, а также эндоскопические признаки пищевода Барретта. В

норме линия перехода пищевода в желудок ровная, слизистая пищевода розоватого цвета, при развитии цилиндрической метаплазии линия перехода неровная, определяется гиперемизированный красный участок в слизистой пищевода, могут определяться эрозии и изъязвления.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, обрабатывали в аппарате гистологической проводки тканей фирмы «Pool Scientific Instruments» (Швейцария) и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала, как правило, не превышало 48 часов. Затем готовились серийные парафиновые срезы (не менее 22 серийных срезов), толщиной 4-5 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом (полилизин, APES) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 12 часов. Далее срезы депарафинировали и обезвоживали в батарее из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов, 2-х 95% спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды. По стеклу от каждого случая окрашивали гематоксилин-эозином и проводили PAS-реакцию для выявления слизи продуцирующих бокаловидных клеток.

Для оценки выраженности эзофагита использовали многократно проверенную в клинической практике эндоскопическую классификацию рефлюкс-эзофагита (А.Ф. Черноусов, 1973). За минимальную длину пищевода принимали 39 см. При оценке степени укорочения пищевода учитывали рост и пол пациента.

У 16 (27%) больных при эзофагоскопии были диагностированы короткие (менее 3 см), а у 44 (73%) длинные (более 3 см) сегменты пищевода Барретта. Несмотря на то, что в клинической практике, зачастую рассматривают исключительно длинные сегменты пищевода Барретта, так как диагностика коротких сегментов зачастую затруднительна с технической точки зрения, в настоящей работе, благодаря не только морфологической, но и молекулярно-генетической диагностике, появилась возможность выявлять и исследовать сегменты пищевода Барретта протяженностью менее 3 см.

Преобладали пациенты с эрозивно-язвенным и язвенным поражением слизистой терминального отдела пищевода (табл. 1). Пищеводно-желудочный переход в среднем располагался на расстоянии 36 см от края резцов (минимально на 29 см, максимально на 44 см), были так же выявлены признаки недостаточности кардии. Кроме того, у 9 (15%) пациентов диагностирована короткая (до 3 см) пептическая стриктура пищевода (табл.7). Признаки нарушения эвакуации выявлены у 9 больных. Наиболее тяжелые изменения диагностировали в области пищеводно-желудочного перехода.

Таблица 7

Эндоскопическая характеристика больных пищеводом Барретта (n=60).

Эндоскопические признаки	Число больных, абс.
Укорочение пищевода II ст.	33
Рефлюкс-эзофагит	60
Эрозии терминального отдела пищевода	40
Пептическая язва в терминальном отделе пищевода	8
Перемещение кардии, дна и части тела желудка в заднее средостение	60
Короткая пептическая стриктура терминального отдела пищевода	9
Гастрит	30
Нарушение эвакуации из желудка	9
Язва желудка или ДПК	10
Короткие сегменты пищевода Барретта (<3 см)	16
Длинные сегменты пищевода Барретта (>3 см)	44
Метаплазия слизистой пищевода	32
Дисплазия низкой степени	28

2.2.2 Рентгенологическое обследование больных пищеводом

Барретта

На дооперационном этапе всем больным пищеводом Барретта выполняли рентгенологическое исследование аппаратом General Electric Precision RXi с использованием контрастных препаратов, с целью оценки степени укорочения, анатомических особенностей пищевода, а так же патологических изменений желудка и 12-ти перстной кишки.

Рентгенологическое исследование проводили утром натощак, с использованием жидкой бариевой взвеси (150 г сульфата бария, разведенного в 100 мл воды). Исследование выполняли в вертикальном и горизонтальном положениях (в т.ч. в положении Тренделенбурга). Основные рентгенологические характеристики, выявленные у больных пищеводом Барретта, представлены в табл. 8.

Скользкая кардиальная грыжа ПОД выявлена у 34 (85%) пациентов первой группы и 26 (52%) пациентов второй группы. Основным рентгенологическим признаком было расположение кардиального отдела желудка в заднем средостении.

Таблица 8

Рентгенологические характеристики больных с пищеводом Барретта. (n=60)

Рентгенологический признак	Число больных, абс.
Укорочение пищевода II ст. – расположение кардии более 4 см выше уровня диафрагмы	33
Укорочение пищевода I ст. – расположение кардии менее 4 см выше уровня диафрагмы	27
Заброс контрастного вещества из желудка в пищевод	60
Перемещение кардиального отдела желудка в заднее средостение	43
Перемещение кардиального отдела и дна желудка в заднее средостение	6
Перемещение кардии, дна и части тела желудка в заднее средостение	1

Неровность контуров и/или депо бариевой взвеси в терминальном отделе пищевода	46
Жидкость и газ с горизонтальным уровнем в проекции заднего средостения	7
Короткая пептическая стриктура терминального отдела пищевода	9
Замедленная эвакуация из желудка	10

Депо бариевой взвеси, как признак язвы (в т.ч. круглая язва) выявлены у 8 (13%) пациентов. Неровность контуров терминального отдела пищевода, как признак эзофагита диагностированы у 38 (63%) больных. Всем больным с эрозивно-язвенным поражением проводили длительную медикаментозную терапию с регулярным выполнением рентгенологического и эндоскопического исследования для оценки эффективности лечения. Однако длительные курсы консервативной терапии приводили лишь к временному рубцеванию эрозивных и язвенных дефектов. У 9 больных второй группы диагностирована короткая пептическая стриктура пищевода (до 3 см) в связи с чем на дооперационном этапе проводили сеансы бужирования или баллонной дилатации стриктуры.

2.3 Диагностика аденокарциномы пищевода

2.3.1 Эндоскопическое обследование больных аденокарциномой пищевода

Эндоскопическое исследование с взятием биопсии и последующим гистологическим исследованием полученного материала выполняли всем пациентам с аденокарциномой пищевода, с целью оценки локализации, размеров и определения морфологического строения опухоли, а так же исключения и подтверждения наличия патологических изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Исследование проводили аппаратом FUJINON, EG-450WR5 (Япония).

При эндоскопическом исследовании пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки (табл.9) у 21 (62%) пациента наблюдали экзофитный рост

опухоли. При этом 18 (52%) больных опухоль была с явлениями распада и при контакте кровоточила, в 14 (41%) наблюдениях пройти эндоскопом за опухоль не представлялось возможным.

В соответствии с эндоскопической классификацией степени тяжести рефлюкс-эзофагита А.Ф. Черноусова, 1973 г. у 24 больных аденокарциномой пищевода выявили тяжелый рефлюкс-эзофагит, у 10 - рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести.

Таблица 9

Эндоскопическая характеристика больных аденокарциномой пищевода (n=60).

Эндоскопические признаки	Число больных, абс.
Рефлюкс-эзофагит	34
Тяжелый рефлюкс-эзофагит	24
Рефлюкс-эзофагит средней тяжести	10
Экзофитная форма опухоли	21
Инфильтративно-язвенная форма опухоли	13
Наличие кровоточащей или распадающейся опухоли	18
Сужение просвета непроходимое для эндоскопа 10 мм	14
Язва желудка или ДПК	11

2.3.2 Рентгенологическое обследование больных аденокарциномой пищевода

На дооперационном этапе всем больным аденокарциномой пищевода выполняли рентгенологическое исследование аппаратом General Electric Precision RXi с использованием контрастных препаратов, с целью оценки локализацию опухоли, уровня поражения пищевода и желудка, степени опухолевого стеноза.

Рентгенологическое исследование проводили утром натощак, с использованием жидкой бариевой взвеси (150 г сульфата бария, разведенного в 100 мл воды). Исследование выполняли в вертикальном и горизонтальном положениях (в т.ч. в положении Тренделенбурга). Основные рентгенологические характеристики, выявленные у больных аденокарциномой пищевода, представлены в таблице 10.

Среди больных аденокарциномой пищевода в соответствии с классификацией укорочения пищевода А.Ф. Черноусова у 8 пациентов диагностировали укорочение I степени, у 26 больных – II степени.

У всех 34 (100%) пациентов с аденокарциномой пищевода по данным рентгенологического исследования диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и заброс содержимого желудка в пищевод. Согласно классификации грыж ПОД Б.В. Петровского, 1965 г. у 30 больных была кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 4 – кардиофундальная.

У 29 больных опухоль была локализована в нижнегрудном, у 5 - в среднегрудном отделе пищевода.

Таблица 10

Рентгенологические характеристики больных аденокарциномой пищевода(n=34).

Рентгенологический признак	Число больных, абс.
Укорочение пищевода I ст. – расположение кардии менее 4 см выше уровня диафрагмы	8
Укорочение пищевода II ст. – расположение кардии более 4 см выше уровня диафрагмы	26
Заброс контрастного вещества из желудка в пищевод	34
Кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	30
Кардиофундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	4
Протяженность поражения более 5 см	15

Стеноз пищевода с супрастенотическим расширением просвета	14
Локализация опухоли в нижнегрудном отделе пищевода	28
Локализация опухоли в среднегрудном отделе пищевода	6

2.3.3 Мультиспиральная компьютерная томография в обследовании больных аденокарциномой пищевода

На дооперационном этапе всем больным аденокарциномой пищевода выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием на аппарате Aquilion ONE 320 Toshiba (Япония). Основной ролью МСКТ является выявление распространение инфильтрации опухоли в окружающие ткани и преимущественно выявление отдаленных метастазов (легкие, печень, головной мозг) (табл. 11).

Таблица 11

Характеристика больных аденокарциномой пищевода в соответствии с результатами МСКТ (n=34).

Признак МСКТ	Число больных, абс.
Утолщение стенок пищевода менее 10 мм	18
Утолщение стенок пищевода более 10 мм	16
Протяженность инфильтрации менее 5 см	19
Протяженность инфильтрации более 5 см	15
Выход опухоли за пределы пищевода с распространением на соседние органы и ткани	6
Увеличенные регионарные лимфатические узлы	12
Признаки наличия отдаленных метастазов	7

2.4 Хирургическое лечение пациентов с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода

2.4.1 Операции выполненные больным пищеводом Барретта

Виды операций, выполненных больным пищеводом Барретта, приведены в таблице 12.

Таблица 12

Операции, выполненные пациентам с пищеводом Барретта (n=60*).

Вид оперативного вмешательства и их сочетания	Число больных	
	Лапаротомия	Лапароскопия
Фундопликация	5	24
Клапанная гастропликация	14	9
Реконструктивная фундопликация	3	0
Реконструктивная гастропликация	5	0
Селективная проксимальная ваготомия	6	0
Крурорафия	6	2
Внеслизистая пилоропластика	8	0
Холецистэктомия	1	11
Гастродуоденостомия	1	0
Удаление дивертикула ДПК	2	0
Энуклеация лейомиомы желудка	1	0

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких операций

Хирургическая тактика у больных пищеводом Барретта зависела от степени укорочения пищевода и типа грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а так же наличия сопутствующих хирургических заболеваний.

Тактика хирургического лечения пациентов с укорочением пищевода I степени со временем претерпела значительные изменения. Ранее

фундопликацию часто сочетали с гастропексией, крурорафией, но позже постепенно отказались от этих вмешательств, так как их использование зачастую приводило к выраженному болевому синдрому и различным осложнениям. К тому же при укорочении пищевода основной задачей операции является создание клапана в области кардии и ликвидация гастроэзофагеального рефлюкса, а не грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Фундопликация является операцией выбора в лечении больных этой группы. Операцию Ниссена в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко не применяли ввиду большого числа осложнений, присущих этому способу согласно литературным данным. Использовали полную симметричную фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова.

Операцию выполняли из срединной лапаротомии с обходом пупка и мечевидного отростка слева. Мобилизация левой доли печени с ее отведением вправо при помощи крючка А.Г. Савиных позволяла получить широкий доступ к области кардии и пищеводного отверстия диафрагмы. Большую кривизну натягивали влево и вверх за желудочный зонд, введенный в желудок вдоль большой кривизны. Этот прием позволял освободить для манипуляций малую кривизну желудка и малый сальник, улучшить обзор области кардии и пищеводно-желудочного перехода. Далее выполняли мобилизацию желудка по малой кривизне снизу, начиная от «гусиной лапки», с обязательным сохранением моторной ветви нерва Латарже. При этом послойно, в «три слоя», пересекали листки малого сальника с идущими в их толще ветвями левой желудочной артерии и блуждающего нерва (рис.1).

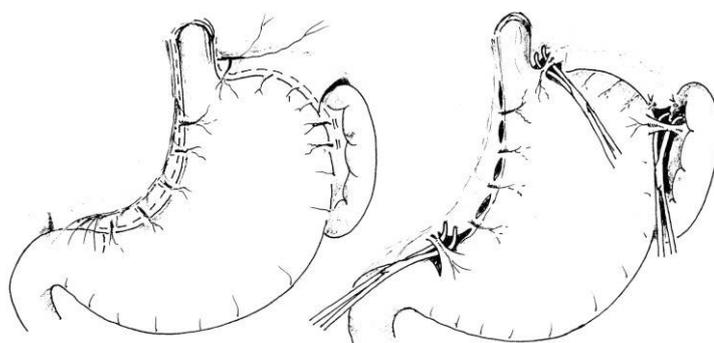


Рисунок 1. Схема выполнения фундопликации на этапе селективной проксимальной ваготомии, лигирования коротких артерий желудка.

При мобилизации забрюшинной части кардии пересекали заднюю желудочную артерию (восходящую ветвь селезеночной артерии). Далее выделяли и мобилизовали 3-7 см пищевода, в зависимости от степени укорочения. При этом, необходимо было пересечь так называемый «криминальный» нерв Грасси, идущий вдоль левой стенки пищевода, который является секреторной порцией блуждающего нерва. Дальнейшую мобилизацию дна желудка выполняли с обязательным лигированием двух коротких желудочных артерий с целью увеличения подвижности тканей дна желудка для последующего формирования фундопликационной манжетки без натяжения.

Малую кривизну желудка последовательно перитонизировали начиная от угла желудка отдельными узловыми швами. В швы, формирующие манжетку, обязательно захватывали мышечный слой пищевода (рис.2.).

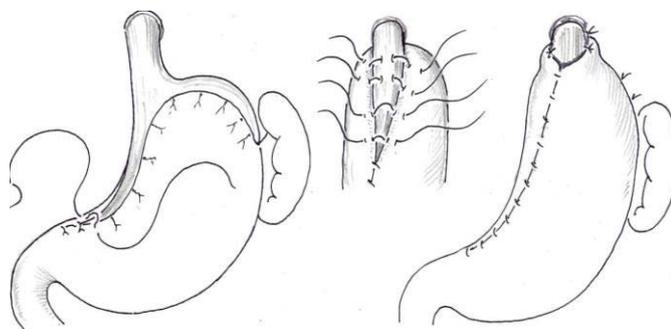


Рисунок 2. Схема выполнения фундопликации на этапе формирования манжетки.

Постепенное погружение пищевода в складку между передней и задней стенками желудка обеспечивало формирование симметричной манжетки, не деформирующей область пищеводно-желудочного перехода и не создающей дивертикулоподобных карманов и каскадной деформации желудка. Фундопликационную манжетку всегда формировали на толстом желудочном зонде, длиной не более 4-4,5 см, и обязательной фиксацией верхушки манжетки спереди и сзади к пищеводу для предупреждения ее соскальзывания.

При лечении больных рефлюкс-эзофагитом в сочетании с язвенной болезнью ДПК фундопликация и СПВ позволяли адекватно уменьшить кислотопродукцию, при необходимости устранить пилородуоденальный стеноз (основные факторы развития рефлюкс-эзофагита у больных язвенной болезнью) и создать антирефлюксную манжету. Следует подчеркнуть, что при ГПОД без сочетания с язвой ДПК в ходе СПВ не делали циркулярную миотомию пищевода, чтобы дополнительно не повреждать мышечный аппарат нижнего пищеводного сфинктера.

С 2009 года наряду с фундопликацией из традиционного (абдоминального) доступа в клинике широко используется видеоэндоскопическая техника.

Инструментальное оснащение включало:

- стандартный набор оборудования («стойку») для видеолапароскопических вмешательств;
- лапароскоп с 45° или 30° оптикой, 10 мм;
- троакары 10 мм – 3 шт;
- троакары 5 мм – 2 шт;
- атравматические желудочно-кишечные зажимы 5 мм;
- атравматические зажимы типа Беккока 10 мм;
- атравматический ретрактор печени 10 мм;
- крючок с монополярной коагуляцией;
- гармонический скальпель;
- изогнутый диссектор 5 мм с монополярной коагуляцией;
- изогнутые ножницы 5 мм с монополярной коагуляцией;
- иглодержатели 2 шт.;

- система для аспирации-ирригации;
- шовный материал (атравматический рассасывающийся и не рассасывающийся).

Положение больного на операционном столе лежа на спине с разведенными ногами и руками, головной конец стола приподнят на 20-30°. Именно такое положение пациента позволяет достигнуть максимального обзора области пищеводно-желудочного перехода. Такая позиция пациента позволяет хирургу находиться между ног больного манипулировать двумя руками, сохраняя при этом прямое положение тела (рис.3).

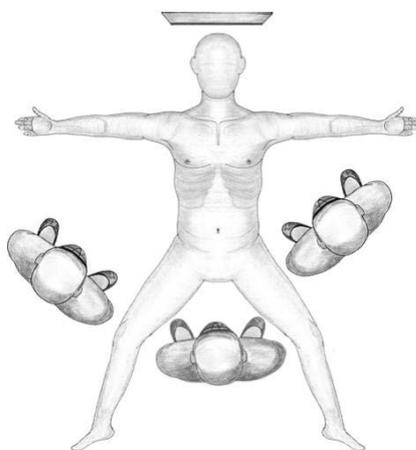


Рисунок 3. Схема положения больного на операционном столе, расположение бригады хирургов.

Операцию начинали с инсуффляции углекислого газа в брюшную полость через иглу Veress, введенную параумбиликально. После создания карбоксиперитонеума вводили 5 троакаров диаметром 5-10 мм (рис.4): над пупком (10 мм), на 4 см ниже правой реберной дуги по средне-ключичной линии (5 мм), в левом подреберье по средне-ключичной линии на 6 см ниже края реберной дуги (10 мм), по переднеподмышечной линии в левом подреберье (10 мм) и аналогично справа (5 мм). После введения всех троакаров и ревизии органов брюшной полости начинали мобилизацию левой доли печени, проксимального отдела желудка и пищевода.

Дальнейшие этапы операции и их последовательность аналогичны традиционному способу, описанному выше.

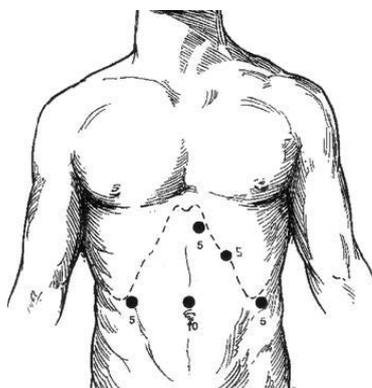


Рисунок 4. Схема проекции точек введения троакаров.

При укорочении пищевода II степени (расположении пищеводно-желудочного перехода более чем на 4 см выше диафрагмы) его низведение бессмысленно, поскольку после операции он неизбежно снова сократится, при этом антирефлюксная манжетка либо соскользнет с формированием «удавки» (если не фиксировать фундопликационную манжету к пищеводу), либо развернется при прорезывании швов. Практика показала, что основной антирефлюксный эффект оказывает именно манжета из тканей желудка. При её правильном формировании она одинаково успешно работает как в брюшной полости, так и в заднем средостенье. Крурорафия не несет значимой самостоятельной антирефлюксной функции в условиях полного разрушения жомно-клапанной функции кардии. Она целесообразна при общем пищеводно-аортальном «окне», гигантских и параэзофагеальных грыжах исключительно для предотвращения миграции в средостение органов из брюшной полости.

В этой ситуации использовалась клапанная гастропликация (рис.5). Эту операцию, предложенную Н.Н. Каншиным в 60-х годах прошлого века, в настоящее время мы модернизировали и вновь успешно применяем.

Укладка больного, этапы доступа и мобилизации желудка аналогичны выполняемым при фундопликации. В дальнейшем, после мобилизации

кардиального отдела желудка и расширения грыжевых ворот кпереди, желудок превращали в трубку поперечными сборивающими швами. Применяемая нами модификация, отличается от оригинальной методики Н.Н. Каншина, тем, что сборивающие швы накладываем не по передней стенке желудка (кардиорафия), а по левой его полуокружности. Начинаем шов с задней стенки желудка по левой полуокружности включая большую кривизну по направлению к малой. Таким образом, сборивающий шов является не циркулярным, а составляет 200 градусов, что предотвращает развитие дисфагии и позволяет следующим этапом сформировать вокруг смоделированной таким образом по диаметру пищевода кардии симметричную антирефлюксную манжету. Это методика гастропликации препятствует формированию дивертикулоподобного кармана по задней полуокружности манжеты (рис. 5). Далее превращенную в трубку часть желудка, являющейся своего рода надставкой пищевода, симметрично окутывали желудочной стенкой, как при фундопликации. Затем верхнюю часть манжетки фиксировали к пищеводу. Таким образом, происходит «удлинение» пищевода за счет желудка и создание антирефлюксного клапана.

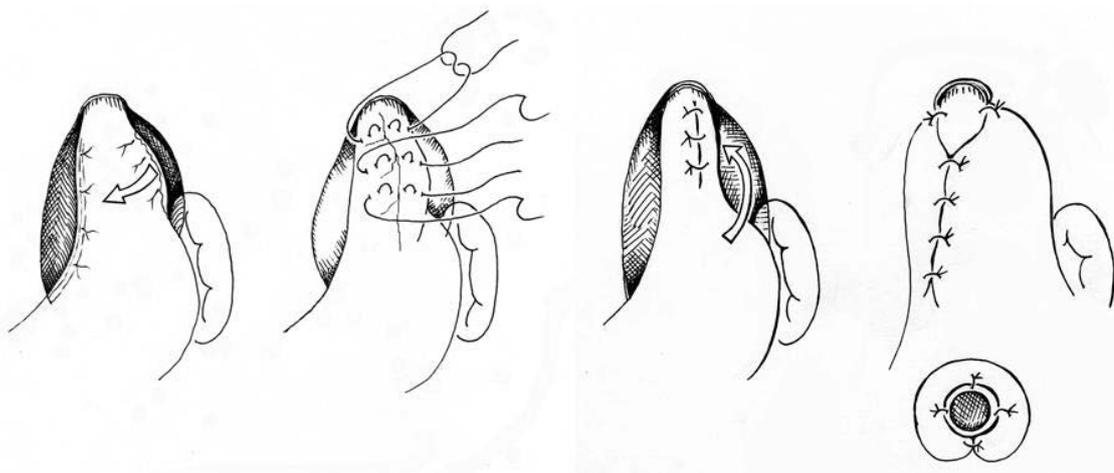


Рисунок 5. Схема выполнения клапанной гастропликации.

2.4.2 Операции выполненные больным аденокарциномой пищевода

Единственным радикальным методом оперативного лечения больных с аденокарциномой пищевода является экстирпация пищевода с лимфаденэктомией.

Пациентам с аденокарциномой пищевода в зависимости от локализации опухоли выполняли трансторакальную или трансхиатальную экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой трансплантатом, выкроенным из большой кривизны желудка с кровоснабжением за счет правой желудочно-сальниковой артерии.

При локализации опухоли в нижнегрудном отделе пищевода (28 из 34(82%) наблюдений) выполняли менее травматичную трансхиатальную экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой, анастомозом на шее и лимфаденэктомией 2S. В случае расположения опухоли в среднегрудном отделе пищевода (6 из 34 (18%) наблюдений) делали экстирпацию пищевода из торакоабдоменоцервикального доступа с лимфаденэктомией 2F.

В соответствии с классификацией согласительной конференции интернациональной ассоциации заболеваний пищевода (ISDE) 1994 г. 2S лимфаденэктомия включала абдоминальную и медиастинальную лимфодиссекцию до уровня бифуркации трахеи, а 2F – абдоминальную и билатеральную медиастинальную лимфодиссекцию до уровня верхней апертуры (рис. 6). Наш опыт показал, что сагиттальная диафрагмотомия обеспечивает доступ к заднему средостению, достаточный для принципиального и последовательного иссечения регионарных узлов до уровня бифуркации трахеи включительно, обеспечивая соблюдение онкологических принципов при трансхиатальном оперативном доступе при локализации опухоли в нижнегрудном отделе пищевода.

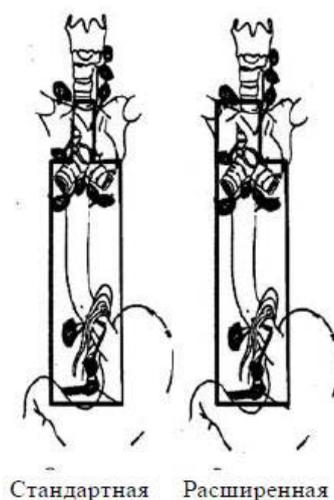


Рисунок 6. Стандартная 2S и расширенная 2F лимфодиссекция при раке пищевода, ISDE 1994.

При транسخиатальном доступе больного укладывали на валик, дистальный край которого располагался выше мечевидного отростка на 4-6 см. Выполняли верхнесрединную лапаротомию с обходом пупка и мечевидного отростка слева, рану расширяли с помощью ретракторов реберных дуг М.З. Сигала. Мобилизовали правую долю печени и отводили ее вправо с помощью лопатки А.Г. Савиных. Затем брали на зажимы, пересекали и перевязывали верхнюю часть малого сальника с проходящей в нем дополнительной печеночной артерией. Рассекали брюшину, покрывающую абдоминальный отдел пищевода и расположенную под ней пищеводно-диафрагмальную связку (мембрану Лаймера–Бертелли) по краю пищеводного отверстия диафрагмы. Выделяли абдоминальный отдел пищевода и брали его на держалку. Пальцами правой руки отслаивали диафрагму от перикарда, после чего прошивали, перевязывали и пересекали диафрагмальную вену, выполняя при этом широкую сагиттальную диафрагмотомию (рис.7). Затем пальцами и всей ладонью пищевод отслаивали от окружающих тканей по передней поверхности до бифуркации трахеи, отделяя его от позвоночной фасции и аорты по задней поверхности.

Так называемые боковые связки пищевода по возможности низводили пальцами с последующей их перевязкой и пересечением.

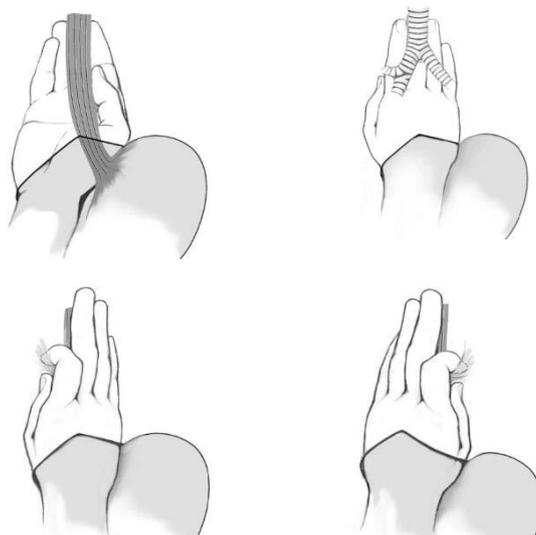


Рисунок 7. Схема мобилизации пищевода в заднем средостении.

Отработанная техника операции позволяла осуществлять перевязку боковых связок «на глаз» вплоть до уровня бифуркации трахеи. Завершив мобилизацию, пищевод выделяли до шеи, после чего приступали к мобилизации желудка.

Желудок мобилизовали по большой кривизне, начиная от антрального отдела с обязательным сохранением правых желудочно-сальниковых сосудов. Для этого желудочно-ободочную связку растягивали в стороны и рассекали, отступая как можно дальше от сосудистой аркады. Для предупреждения феномена «обкрадывания» перевязывали все сальниковые ветви. Левую желудочно-сальниковую артерию пересекали ближе к месту ее отхождения от селезеночной артерии. Затем мобилизовали малую кривизну. При этом правую желудочную артерию в целях большей подвижности трансплантата перевязывали сразу под привратником. С этой же целью у части больных приходилось дополнительно мобилизовать ДПК по Кохеру. Мобилизованный желудок отсекали от пищевода, предварительно прошив его сшивающим аппаратом (УО-40), а на культю пищевода накладывали

шов-держалку. Далее желудок выводили из операционной раны, что значительно облегчало дальнейшее формирование трансплантата.

Формирование изоперистальтической трубки из большой кривизны желудка начинали с поперечного рассечения желудка в антральном отделе на 2-3 см выше привратника по направлению от малой к большой кривизне примерно на $\frac{1}{2}$ диаметра. Образовавшуюся рану растягивали в продольном направлении и ушивали 2 рядами узловых швов (викрил 4-0). Этот прием позволял увеличивать длину трансплантата до 4 см. Далее трансплантат формировали от проксимального угла ушитой раны антрального отдела по направлению к дну желудка с помощью сшивающих аппаратов с длиной бранш 60 мм и более, обеспечивающих наложение 2-4 рядов скрепок. Последовательно продвигая сшивающий аппарат и рассекая желудочную стенку между скрепками, формировали желудочную трубку из всей большой кривизны, включая и фундальную часть. Линию механического шва перитонизировали непрерывным швом на атравматичной игле (викрил 4-0). Ширина желудочной трубки после ее выкраивания и укрытия скрепок серозно-мышечными швами была равна 2,5-3 см (рис.8). На проксимальном отрезке трансплантата (на протяжении 6-8 см) механический шов укрывали отдельными узловыми серозно-мышечными швами с целью последующего отсечения избытка во время шейного этапа операции.



Рисунок 8. Схема выкраивания изоперистальтической желудочной трубки из большой кривизны желудка.

Шейный этап начинали с доступа по внутреннему краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы от уровня перстневидного хряща трахеи до яремной вырезки грудины. Короткие мышцы шеи (*mm. omohyoideus, sternohyoideus, sternothyreoideus*) при этом пересекали. Для обеспечения адекватного доступа к пищеводу пересекали нижнюю щитовидную артерию (рис. 9).

Выделив шейный отрезок пищевода брали его на держалку. Натягивая держалку в аборальном направлении пальцами вдоль стенки мобилизовали пищевод в шейном и верхнегрудном отделах. Выделив пищевод на всем протяжении на проксимальный отдел накладывали Г-образный зажим, каудальный сегмент прошивали сшивающим аппаратом УО-40 вместе с длинной прочной нитью и пересекали.

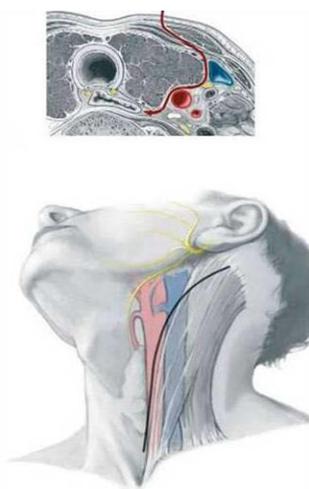


Рисунок 9. Схема и топография шейного доступа.

Пищевод удаляли через живот. Фиксированную к аборальному сегменту его культи лигатуру при этом проводили в заднем средостении (таким образом, один конец проводили в брюшную полость, а другой оставляли в ране на шее). Желудочный трансплантат привязывали к длинной нити и, помогая рукой, проводили в заднем средостении. Выведенную на шею желудочную трубку фиксировали по всему периметру шестью швами к предпозвоночной фасции и окружающим тканям. Формировали прецизионный ручной шейный анастомоз «конец-в-конец» 2 рядами швов на

атравматичной игле рассасывающейся нитью 5\0. Сначала накладывали узловые швы на заднюю губу анастомоза и в трансплантат устанавливали зонд для декомпрессии и тонкий зонд для энтерального питания, который проводили в тонкую кишку на 20 см дистальнее связки Трейтца. Второй ряд швов на передней стенке анастомоза формировали П-образными «салазочными» швами по Березову, которые начинали и оканчивали на желудочной трубке, отступя на 1 см от линии внутреннего шва. Сначала накладывали все швы, а затем затягивали их по очереди, обеспечивая тем самым инвагинацию культи пищевода в желудочную трубку (рис. 10).

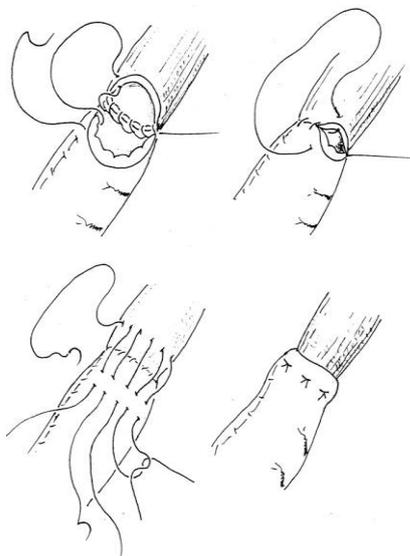


Рисунок 10. Схема формирования ручного шейного анастомоза

По сравнению с методами аппаратного шва, это позволяет не оставлять в области анастомоза инородного материала, а значит уменьшить частоту развития послеоперационных стриктур. При несостоятельности прецизионного ручного шва обычно образуется точечный дефект, несравнимый с площадью деструкции тканей, развивающейся при несостоятельности механического анастомоза (рис. 11).

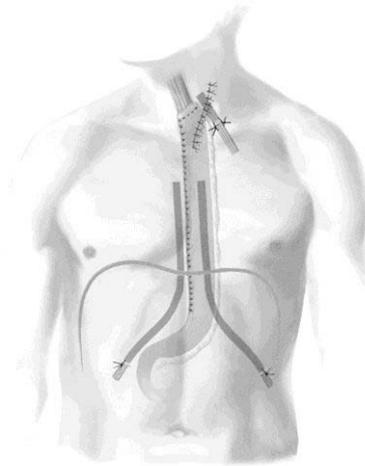


Рисунок 11. Схема окончательного вида и расположения трансплантата после экстирпации пищевода с пластикой желудочной трубкой, и адекватного дренирования заднего средостения.

При трансторакальном доступе, в положение больного на левом боку с заведенной за голову рукой выполняли торакотомию в 5 межреберье (рис. 12). Осуществляли ревизию плевральной полости, после лигирования и пересечения непарной вены вскрывали полость заднего средостения (рис. 13).

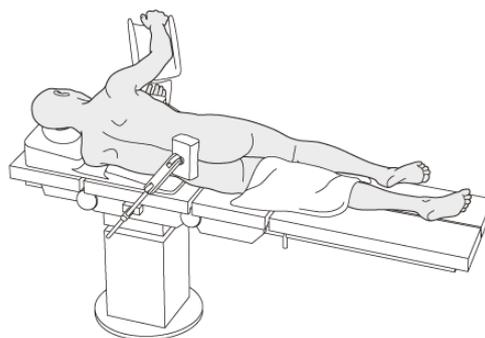


Рисунок 12. Схема положения больного при осуществлении трансторакального доступа.

Далее мобилизовали пищевод от пищеводного отверстия диафрагмы до верхнегрудной апертуры, при этом лигировали и пересекали сегментарные сосуды. После мобилизованный пищевод пересекали и прошивали сшивающим аппаратом УО-40 в области верхней и нижней апертур, после

чего удаляли. В дальнейшем выполняли срединную лапаротомию и осуществляли мобилизацию желудка с выкраиванием из него трансплантата и формированием анастомоза на шее, из доступа по внутреннему краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы от уровня перстневидного хряща трахеи до яремной вырезки грудины, как это описано выше для трансхиатальной техники экстирпации пищевода.

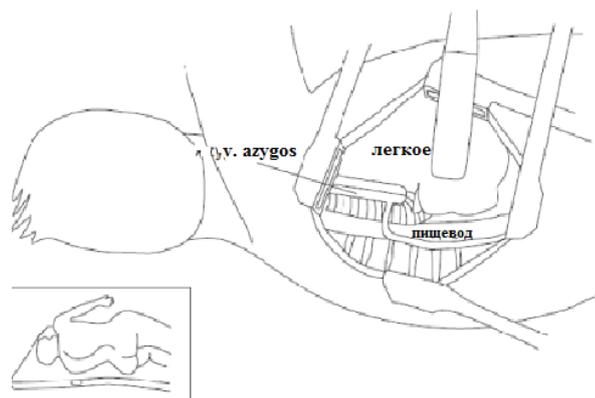


Рисунок 13. Мобилизация пищевода в заднем средостении.

2.5 Молекулярно-генетические методы исследования.

Анализ метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3* в измененном и неизменном эпителии пищевода

2.5.1 Выделение геномной ДНК из опухолевого материала

Для получения ДНК ткани опухоли использовали следующий метод выделения ДНК.

Ткань опухоли или материал, полученный с помощью эндоскопии, отмывали 1 ml PBS, измельчали и затем гомогенизировали. Гомогенат переносили в пробирку, затем добавляли экстракционный буфер (10 mM Tris-HCl, 2 mM ЭДТА, 4 mM NaCl, pH=8,0) и протеиназу К до концентрации 50 мкг/мл и SDS до 0,5 %. Инкубировали 2 часа при 37⁰С до получения прозрачного раствора. Далее проводили экстракцию ДНК равными объемами фенола, смеси фенол-хлороформ и хлороформом с последующим центрифугированием и отбором верхней фазы. Полученный в результате

раствор ДНК перемешивали с 1/10 объема 5 М ацетата натрия, рН 5,3, и ДНК осаждали с помощью 2,5 объемов холодного 96% этанола, выдерживали образец 30 мин при температуре - 70⁰С.

Пробу центрифугировали при 0⁰С 15 мин с ускорением 12000 g. Высушивали осадок ДНК на воздухе и растворяли в 200 мкл ТЕ рН 8,0.

Выход ДНК составлял 25-50 мкг на 1г ткани, в случае эндоскопического материала выход ДНК соответствовал примерно 5 мкг на образец. После полного растворения ДНК, измеряли ее концентрацию на спектрофлюориметре фирмы «Hoefer» (Германия) и снимали спектр поглощения в диапазоне от 220 до 320 нм, с целью определения чистоты ДНК. При этом проверяли выполнение следующих условий: отношение поглощения на длинах волн 230нм/260нм < 0,5, 260нм/280нм >1,8. Максимум поглощения наблюдался в районе 260 нм.

2.5.2 Рестрикционный анализ

Для определения аномального метилирования проводилась обработка опухолевой ДНК соответствующей метилчувствительной рестриктазой HpaII по следующей схеме: к 1000 нг геномной ДНК добавляли 10 е.а. фермента и 2 мкл соответствующего 10хбуфера, доводили до 20 мкл дистиллированной водой и оставляли на 10 часов в термостате при температуре оптимальной для используемой рестриктазы.

2.5.3 Определение аномального метилирования промоторных областей генов-супрессоров опухолевого роста генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*

Метилирование CpG-островков промоторных областей генов определяли при помощи метил-чувствительной ПЦР (МЧ-ПЦР). Метод МЧ-ПЦР основан на способности метилчувствительных рестриктаз гидролизовать ДНК, не содержащую модифицированных оснований, и оставлять негидролизованной участки, содержащие метилцитозин. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК гидролизованную метилчувствительными рестриктазами HpaII (CCGG) или HhaI (CGCG).

Геномную ДНК (1 мкг) обрабатывали 10 ед активной рестриктазы в 10 мкл инкубационной смеси в течение ночи. Для амплификации использовали 150 нг гидролизованной ДНК. При проведении ПЦР учитывали присутствие сайтов узнавания используемых рестриктаз в амплифицируемом фрагменте, который содержал не менее трех-четырех *HpaII* или *HhaI* сайтов. В случае модификации цитозинов в метилцитозин ДНК не гидролизуется, и продукт ПЦР может быть выявлен в геле. В отсутствие метилирования сайтов узнавания для используемых рестриктаз, ДНК полностью гидролизуется, и продукт ПЦР не образуется.

Для исключения ложноотрицательных результатов проводили мультилокусные ПЦР с тремя парами праймеров: один фрагмент принадлежал изучаемому гену (*MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*), другой служил внутренним контролем ПЦР (фрагмент гена *XL3.2* или фрагмент гена *CUX1*, не содержащие сайтов узнавания указанных рестриктаз), а третий фрагмент соответствовал гену *ING1*, и служил контролем полноты гидролиза. ПЦР проводили по следующей схеме: к 0,1 мкг геномной ДНК добавляли 0,05 мкМ каждого олигопраймера, 200 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, 1-2 ед. Taq-полимеразы, 50 мкл однократного буфера для ПЦР следующего состава: 50 мМ KCl, 10 мМ Tris-HCl (pH 8,4), 5 мМ MgCl₂, 10% диметилсульфоксида. Затем добавляли 30 мкл вазелинового масла, прогревали смесь при 95⁰С в течение 10 мин и проводили 33 цикла по следующей программе: денатурация при 95⁰С – 30 с, отжиг и элонгация при 58-62⁰С – 2 мин 30 с.

Праймеры для исследуемых генов, режимы их отжига и размеры получаемых фрагментов.

Исследуемый ген	Нуклеотидная последовательность праймеров	Условия ПЦР		Размер продукта, п.н.
		T°отж.	MgCl ₂ (mM)	
<i>MGMT</i>	F: tgc cgg cgt cca gcg agg atg R: agg cga ccc aga cac tca cca	67°C	3,0	346
<i>CDH1</i>	F: gcccatctccaacgaaca R: tcctccgtatcactt ccc cca	60°C	3,0	361
<i>p16/CDKN2A</i>	F: gaa cgc act caa aca cgc R: agc cag ccc c ctc ttt ctt c	60°C	3,0	352
<i>DAPK</i>	F: ggg cag ctt agc aat gtg tc R: aca ctc cga agc agc ctc tc	60°C	3,0	380
<i>RAR-β</i>	F: cat ttg aag gtt agc agc ccc R: cat tta cca ttt tcc agg ct	60°C	3,0	360
<i>RUNX3</i>	F: ggc aac ccc gtt aaa agt cat R: ctt caa ggt gag tgc ggg a	60°C	3,0	250
<i>ING1</i>	F: ggc cca gcc ccg ccg cct gag R: tgc cga gcc cgt ccg ccg cct	65°C	3,0	335
<i>XL3.2</i>	F: ttg gct agc agc aac agt gc R: agt ttg atg gct tct gtg at	60°	3,0	180
<i>CUX1</i>	F: gcc ccc gag gac gcc gct acc R: aag cgg tcc agg ggt cca ggc	67°C	3,0	450

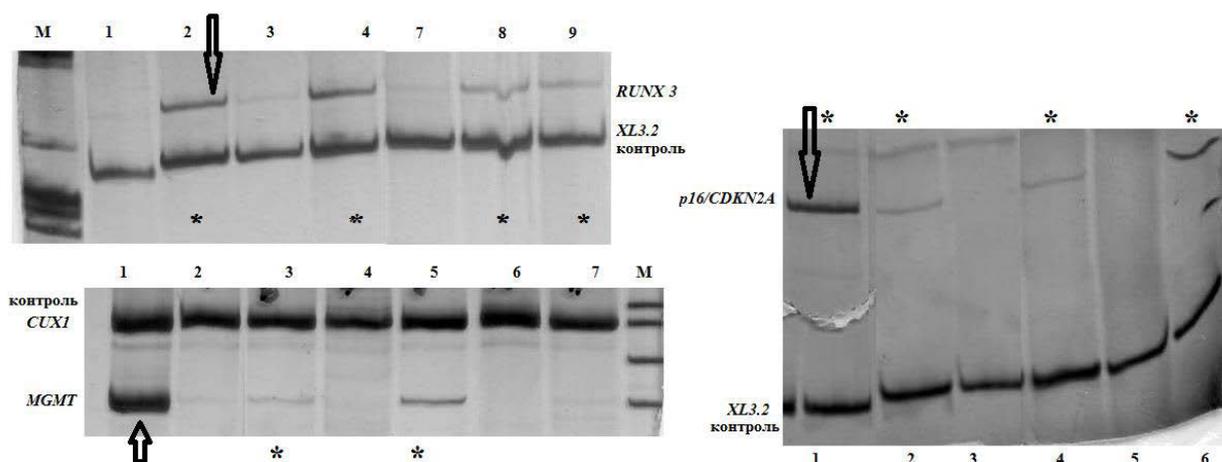


Рисунок 14. Примеры определения метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3* методом МЧ-ПЦР

Цифрами обозначены ДНК пациентов с ПБ; положительный сигнал показан стрелкой и в положительных дорожках обозначен звездочками. На геле имеется фрагмент соответствующий метилированной форме гена и внутренний контроль ПЦР.

2.6 Изучение отдаленных результатов.

С целью изучения отдаленных результатов были обследованы все больные пищеводом Барретта. В план обследования входило эзофагогастродуоденоскопия с взятием биопсии, рентгенологическое исследование, анкетирование. Все больные были обследованы в сроки от 6 месяцев до 3 лет.

Эндоскопическое исследование проводили не ранее чем через 6 месяцев после операции, поскольку в более ранние сроки могут сохраняться воспалительные изменения в дистальном отделе пищевода. С его помощью оценивали степень выраженности воспалительных изменений в пищеводе, желудке и ДПК, уровень, на котором располагается пищеводно-желудочный переход и зубчатая линия, наличие и протяженность стриктуры всем больным выполняли повторную биопсию с плановым гистологическим и генетическим исследованием полученных образцов ткани.

Полипозиционное рентгенологическое исследование выполняли с использованием жидкой бариевой взвеси (150 г сульфата бария разведенного в 100 мл воды) в том числе в положении Тренделенбурга. При исследовании оценивали акт глотания, проходимость контрастного вещества по пищеводу, поступление вещества в желудок, гастроэзофагеальный рефлюкс контрастного вещества при полипозиционном исследовании, расположение антирефлюксной манжетки относительно диафрагмы, эвакуацию из желудка.

Для более адекватного изучения отдаленных результатов проводили оценку качества жизни с помощью официального модифицированного для России общего опросника SF36 (Ware J.E., 1992) и специфического опросника GSRS (Wiklund I., 1998), которые широко используются во многих зарубежных

и отечественных работах и являются специфичным для гастроинтестинальной хирургии.

Опросник общего вида SF36 имеет 36 пунктов. Все пункты опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Шкалы группируются в два показателя "физический компонент здоровья" и "психологический компонент здоровья":

1. Физический компонент здоровья (Physical health - PH)

Составляющие шкалы:

- Физическое функционирование.
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием.
- Интенсивность боли.
- Общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health - MH)

Составляющие шкалы:

- Психическое здоровье.
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием.
- Социальное функционирование.
- Жизненная активность.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) - влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов,

снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Опросник GSRS (гастроинтестинальный симптом оценивающая шкала), дает оценки желудочно-кишечных симптомов. Шкала содержит перечень вопросов о самочувствии больных в течение предыдущей недели. Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

- Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
- Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
- Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
- Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
- Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).

Шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы).

Ответы на вопросы оценивает интенсивность симптомов. Показатели шкал колеблются от 1ого пункта = отсутствие симптома до 7ого пункта = сильно беспокоящий симптом. Более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому Качеству Жизни.

- Не беспокоила
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

2.7 Статистическая обработка результатов

Требования к представлению статистических результатов GSRS такие же, как и для опросника SF-36. Рекомендуемые статистические пакеты для обработки результатов – StatSoft Statistica v.6.0, SPSS 9.0, StatGraphics Plus v.5.1 Interprise.

В группу анкетированных вышли 60 (100%) оперированных пациентов в сроки от 6 месяцев до 5 лет после операции.

Статистический анализ включал данные описательной статистики и оценку статистической значимости различий. Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Приведенные в тексте и таблицах значения представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с расчетом абсолютных и относительных величин с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2010 и программы «GraphPad Prism 6.0» на основании общепринятых методов вариационной статистики.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА И АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПИЩЕВОДА.

3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения

Хирургическое лечение провели 94 пациентам (60 больных рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта и 34 аденокарциномой пищевода). Больным рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта выполняли антирефлюксные операции (фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова или клапанную гастропликацию) в зависимости от степени укорочения пищевода. Пациентам с аденокарциномой пищевода выполняли экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой и лимфаденэктомией, выбор хирургического доступа (трансабдоминального или трансторакального) зависел от локализации опухоли и ее распространенности.

3.1.1 Непосредственные результаты хирургического лечения больных аденокарциномой пищевода

Хирургическое лечение было проведено 34 пациентам с аденокарциномой пищевода. Виды выполненных оперативных вмешательств представлены в таблице № 14.

Таблица 14

Операции, выполненные пациентам с аденокарциномой пищевода (n=34*).

Вид оперативного вмешательства и их сочетания	Число больных
Трансторакальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой	7
Трансхиатальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой	26
Синхронная тораколапароскопическая экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой	1

В соответствии с общепринятыми стандартами хирургического лечения онкологических заболеваний, всем больным выполняли лимфаденэктомию: в объеме 2S при трансхиатальном доступе и 2F – при трансторакальном и тораколапароскопическом доступах.

Все оперативные вмешательства были выполнены в объеме R0 (при плановом гистологическом исследовании макропрепарата у 34 из 34 (100%) больных в дистальном и проксимальном краях резекции опухолевый рост выявлен не был).

Среди больных аденокарциномой пищевода в соответствии с классификацией укорочения пищевода А.Ф. Черноусова у 8 из 34(24%) пациентов диагностировали укорочение I степени, у 26/34 (76%) больных – II степени.

У всех 34 (100%) пациентов с аденокарциномой пищевода диагностировали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и патологический желудочно-пищеводный рефлюкс. Так у 30 из 34 (88%) больных была кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 4 из 34(12%) – кардиофундальная (классификация грыж ПОД Б.В. Петровского, 1965 г.).

В 28 из 34 (82%) наблюдений опухоль была локализована в нижнегрудном отделе пищевода, в 6 из 34 (18%) – в среднегрудном. У 4 из 6 больных с локализацией опухоли в среднегрудном отделе, аденокарцинома развивалась на фоне кардиофундальной грыжи ПОД с подтвержденным рентгенологически высоким забросом. У 2 из 6 с аденокарциномой среднегрудного отдела пищевода диагностировали кардиальную грыжу ПОД с укорочением пищевода более 5 см, что так же сопровождалось высоким рефлюксом. Средний размер опухоли был 6 (\pm 2) см.

По результатам планового гистологического исследования у 15 из 34 (44%) больных выявили низкодифференцированную аденокарциному, у 13 из 34 (38%) – умеренно-дифференцированную аденокарциному и у 5 из 34 (18%) – высокодифференцированную аденокарциному пищевода (рис. 15).

Преобладали пациенты стадии IIВ (12 из 34 (35%)), IIIС (9 из 34(26%)) и IV (8 из 34(24%)) стадии TNM 2009 (таблица 4). Статистически значимой взаимосвязи между стадией рака пищевода, локализацией опухоли и степенью ее дифференцировки выявить не удалось ($p>0,05$).

Длительность наблюдения пациентов с аденокарциномой пищевода составила 60 (± 14) месяцев, а пятилетняя выживаемость не превысила 17%.

С учетом локализации опухоли в нижнегрудном отделе пищевода в 82% наблюдений, операцией выбора была трансхиатальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой и лимфаденэктомией 2S. Исходя из многолетнего опыта операций проведенных в РНЦХ им. Б.В. Петровского отказ от трансторакального доступа к пищеводу сопровождается уменьшением продолжительности операции и снижением частоты бронхо-легочных осложнений в 3,2 раза (Черноусов А.Ф. и др. 1981, 1990), что значительно способствует ускорению и более гладкому течению послеоперационного периода.



Рисунок 15. Результаты планового гистологического исследования операционного материала больных аденокарциномой пищевода, %.

Развитие послеоперационных осложнений отмечено у 6 из 34 (18%) больных в раннем послеоперационном периоде, среди них один летальный исход. Характер и число послеоперационных осложнений представлены в таблице 15.

Характер и частота осложнений после операций, выполненных больным аденокарциномой пищевода (n=6*).

Характер осложнений	Число больных
Несостоятельность эзофагогастроанастомоза	3
Нагноение послеоперационной раны	3
Дыхательная недостаточность	4
Хилоторакс	1
Exitus letalis	1

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких осложнений

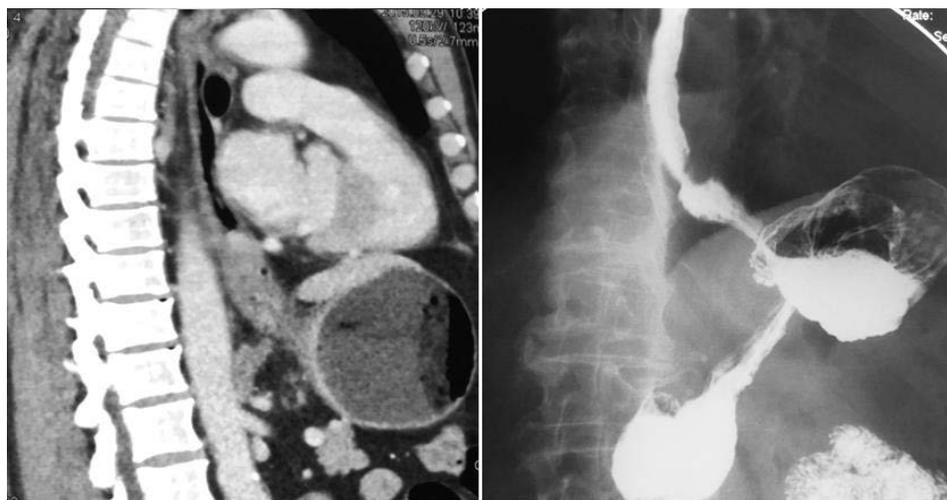
У 3 из 34 больных (8%) на 5-7 сутки после операции при рентгенологическом исследовании с водорастворимым контрастным веществом (урографин) диагностировали микронесостоятельность эзофагогастроанастомоза, после проведенной консервативной терапии, на 10-11 сутки после обнаружения, при контрольном рентгенологическом исследовании признаков несостоятельности не выявляли.

Приводим клиническое наблюдение:

Пациентка Е., 68 лет находилась на лечении с 05.09.2013 г. по 03.10.2013 г. с клиническим диагнозом: рак нижнегрудного отдела пищевода, инфильтративно-язвенная форма, гистологически - умереннодифференцированная аденокарцинома, T₃N_xM_x. Скользящая кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести. Укорочение пищевода II ст. Хроническая гипохромная железодефицитная анемия. Кисты печени. Атеросклероз аорты, венечных артерий сердца, атеросклеротический кардиосклероз. Болезнь Рейно. Поступила с жалобами на затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу, тошноту, рвоту съеденной пищей, выраженную слабость, похудание более чем на 2 кг за последние 4-5 месяцев, запоры до 5 дней, бессонницу. Из анамнеза известно, что пациентка страдает изжогой на протяжении последних 20 лет, к врачу не обращалась. Отметила ухудшение состояния (учащение случаев изжоги, изжога ночью) 2 года назад, в связи с чем обратилась к врачу по месту жительства, было назначено медикаментозное лечение (омез, маалокс, мотилиум) без положительного эффекта. При обследовании в апреле 2013 г. при ЭГДС без взятия биопсии, обнаружено изъязвление пищевода. Направлена на повторную гастроскопию с биопсией в Институт гастроэнтерологии. Заключение повторной ЭГДС с биопсией от

20.06.2013 г.: изъязвление пищевода, недостаточность кардии, грыжа ПОД, гастрит. Гистологическое заключение: умереннодифференцированная аденокарцинома с обширным изъязвлением. Заключение рентгенологического исследования от 29.06.2011: пищевод свободно проходим для бариевой взвеси. Стенки ровные, ход пищевода прямолинейный, но на уровне дуги аорты имеется вдавление от дуги аорты; по правой и задней стенке пищевода в нижней трети его на расстоянии 6,0 см от пищеводно-желудочного перехода имеется дефект наполнения на протяжении 3,0 см, вызывающий циркулярное сужение пищевода. Пациентка была госпитализирована для оперативного лечения

При рентгенологическом исследовании пищевода, желудка и 12-п. кишки (рис. 16Б): акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для бариевой взвеси. Стенки его ровные. Ход пищевода прямолинейный, но на уровне дуги аорты по правой и задней стенке пищевода в его нижней трети на расстоянии 6,0 см от пищеводно-желудочного перехода имеется дефект наполнения на протяжении 3,0 см, вызывающий циркулярное сужение пищевода на 1/3 и супрастенотическое расширение. Барий обмазывает стенки пищевода на всем протяжении во время всего исследования, длительно задерживается в валлекулах. В просвете пищевода имеется слизь. Газовый пузырь желудка прозрачный. Желудок обычно расположен. Натощак пуст. Складки слизистой прослеживаются во всех отделах среднего калибра, эластичные, расположены обычно. Луковица 12-ти перстной кишки расположена обычно, не деформирована, при пальпации безболезненная. Отделы 12-ти перстной кишки без особенностей. При МСКТ органов грудной клетки (рис. 16А): отмечается расширение просвета пищевода в верхней и средней трети до 28мм. В нижней трети на протяжении 40 мм просвет пищевода концентрически неравномерно сужен до 5-6 мм.



А

Б

Рисунок 16. Пациентка Е. до операции: А – МСКТ органов грудной полости; Б – рентгенограмма пищевода и желудка.

14.09.2013 г. выполнена операция: трансхиатальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой и формированием эзофагогастроанастомоза на шее. На макропрепарате удаленные пищевод и малая кривизна желудка, в нижнегрудном отделе пищевода инфильтративная опухоль размером 4х3 см суживающая просвет пищевода (рис. 17). Гистологическое заключение: опухоль прорастает все слои стенки пищевода, имеет строение умереннодифференцированной

аденокарциномы. В одном лимфатическом узле из 19 мелкие фокусы умереннодифференцированной аденокарциномы.

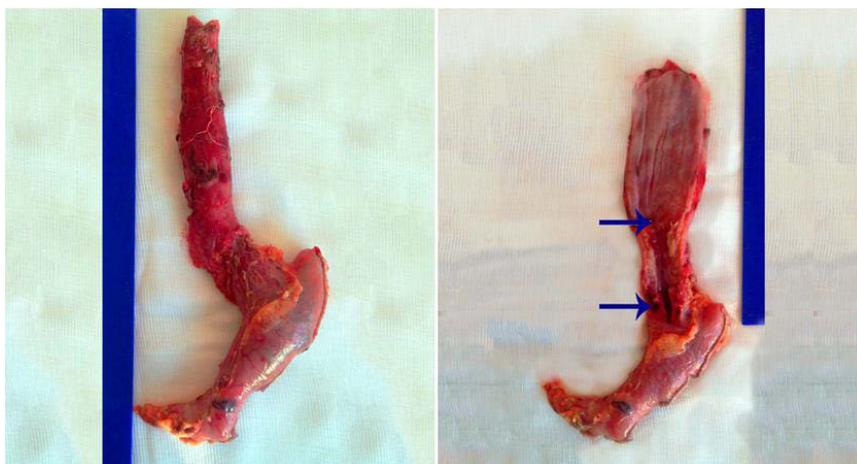


Рисунок 17. Удаленный макропрепарат пищевод с малой кривизной желудка.

В послеоперационном периоде на 7-е сутки после вмешательства по данным рентгенологического исследования с водорастворимым контрастным веществом была диагностирована микронесостоятельность эзофагогастроанастомоза (рис. 18А). На фоне консервативной терапии на 11-е сутки после операции при контрольном рентгенологическом исследовании затеков контрастного вещества за пределы эзофагогастроанастомоза выявлено не было (рис. Б). В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой на 13-е сутки после операции для проведения дальнейшего лечения по месту жительства.

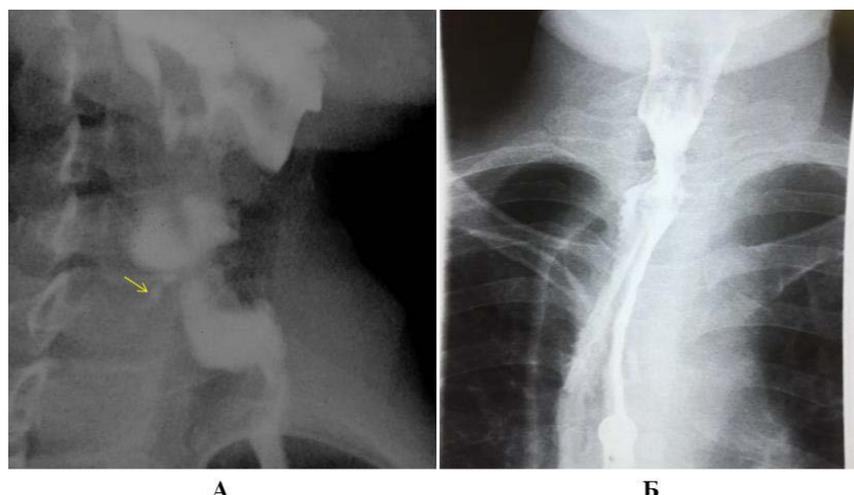


Рисунок 18. Пациентка Е. после операции: А – рентгенограмма микронесостоятельность эзофагогастроанастомоза; Б – состоятельный эзофагогастроанастомоз.

Основываясь на собственном многолетнем опыте, при первом появлении ранних признаков несостоятельности эзофагогастроанастомоза,

таких как «гноусавость» голоса и крепитация на шее, сразу же осуществляли ревизию колотомной раны, с частичным снятием швов и разведением краев, с целью обеспечения адекватного дренирования, что позволяло избегать инфицирования заднего средостения вследствие затека в него содержимого пищевода и/или желудка. Еще одним принципиальным моментом является обязательная фиксация трансплантата, выкроенного из большой кривизны желудка, к предпозвоночной фасции в ходе формирования эзофагогастроанастомоза на шее. Данный технический нюанс, в случае развития несостоятельности анастомоза, так же предотвращает возможность затека содержимого желудка и пищевода в полость заднего средостения с последующим развитием жизнеугрожающих осложнений, вплоть до летального исхода.

У 3 из 34 больных (8%) было диагностировано нагноение послеоперационной раны на небольшом протяжении, что потребовало санации и перевязок, в результате чего рана у них зажила частично вторичным натяжением.

У 4 из 34 (12%) больных на 3-4 сутки после операции наблюдали развитие дыхательной недостаточности ($SpO_2 < 94\%$) для коррекции которой потребовалось выполнение пункционной трахеостомии и продленной искусственной вентиляции легких. Троем из них операция была выполнена из торакоабдоминоцервикального доступа, в связи отсутствием технической возможности трансхиатальной мобилизации пищевода, вследствие распространения опухолевого процесса на окружающие органы и ткани. Все 4/4 больных были старше 70 лет, с комплексом тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как хроническая дыхательная недостаточность, хроническая аспирационная пневмония на фоне дисфагии 3 ст. вследствие опухолевого стеноза пищевода, гипертоническая болезнь 3 стадии 3 степени, системный атеросклероз и атеросклероз сосудов коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца III функционального класса длительного течения и тд. (таблица №5, глава 2.1). Пациентке М. 71 года, на 4-е сутки

после операции трансхиатальной экстирпации пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой, лимфаденэктомией 2S по поводу рака нижнегрудного отдела пищевода, инфильтративно-язвенной формы, T₃N₀M₀ ПА стадии TNM 2009, гистологически – умереннодифференцированной аденокарциномы с целью купирования дыхательной недостаточности выполнили пункционную трахеостомию и проводили продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с положительным эффектом. У больного М. 75 лет на 5-е сутки после операции трансторакальной экстирпации пищевода, проксимальной резекции желудка с одномоментной пластикой желудочной трубкой, лимфаденэктомией 2F по поводу рака нижнегрудного отдела пищевода, инфильтративно-язвенной формы, T₄N₁M₀ ПС стадии TNM 2009, гистологически – низкодифференцированной аденокарциномы, диагностировали острую дыхательную недостаточность, так же была выполнена пункционная трахеостомия, проводили продленную ИВЛ. Однако, несмотря на проводимое интенсивное лечение в условиях реанимационного отделения, на 22-е сутки после операции был зафиксирован летальный исход вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Следует отметить, что в анамнезе у больного было 3 ишемических инсульта.

У одной пациентки после трансторакальной экстирпации пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой, лимфаденэктомией 2F по поводу рака нижнегрудного отдела пищевода, инфильтративно-язвенной формы, T_{4b}N₂M₁ IV стадии TNM 2009, гистологически – низкодифференцированной аденокарциномы, наблюдали двухсторонний хилоторакс. На фоне проведенного интенсивного консервативного лечения, на 14-е сутки при УЗИ плевральных полостей отмечали незначительное количество жидкости в обеих плевральных полостях, при рентгенографии органов грудной клетки оба легких расправлены. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой.

3.1.2 Непосредственные результаты органосохраняющего хирургического лечения больных пищеводом Барретта оперированных из лапаротомного доступа

Хирургическое вмешательство из лапаротомного доступа было проведено 27 из 60 (45%) больным пищеводом Барретта. В соответствии со степенью укорочения пищевода, фундопликация в модификации А.Ф. Черноусова была произведена 8 из 27 (29%), а клапанная гастропликация 19 из 27 (71%) пациентам (табл. № 16). Выбор традиционного хирургического доступа был обусловлен наличием у пациентов выраженного укорочения пищевода (4 см и более) или оперативных вмешательств на органах брюшной полости в анамнеза, что не позволило выполнить операцию, находившимся в клинике на тот момент на этапе освоения, а следовательно сопровождающимся более высоким риском возможности развития интраоперационных осложнений, лапароскопическим методом.

Таблица 16

Операции, выполненные пациентам с пищеводом Барретта из лапаротомного доступа (n=27*).

Вид оперативного вмешательства и их сочетания	Число больных
Фундопликация	5
Клапанная гастропликация	14
Реконструктивная фундопликация	3
Реконструктивная гастропликация	5
Селективная проксимальная ваготомия	6
Крурорафия	6
Внеслизистая пилоропластика	8
Удаление дивертикула 12-ти п.к.	2

Холецистэктомия	1
Гастродуоденоанастомоз	1
Энуклеация лейомиомы желудка	1

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких операций

Летальных исходов и интраоперационных осложнений не было. У всех больных были получены хорошие непосредственные функциональные результаты: были устранены клинические проявления гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюкс-эзофагита.

Всем больным на 3-4 сутки после операции, прежде чем разрешить пить, проводили рентгенологическое исследование пищевода и желудка с использованием водорастворимого контрастного вещества (урографин). При этом, оценивали проходимость пищевода, кардии, эвакуацию из пищевода и желудка.

Лишь у одного пациента была отмечена задержка эвакуации из желудка, обусловленная развитием послеоперационного реактивного панкреатита, клинически проявлявшегося болью в эпигастрии и увеличением уровня альфа-амилазы в биохимическом анализе крови в 2-3 раза выше допустимых значений. Больному была проведена комплексная консервативная противопанкреатическая терапия (диета, спазмолитическая терапия и терапия протеолитическими ферментами) на фоне которой на 10-е сутки после операции клинические проявления регрессировали, лабораторные показатели нормализовались, рентгенологические признаки гастро- и дуоденостаза разрешились.

Повторное полипозиционное рентгенологическое исследование с использованием жидкой бариевой взвеси (150 г сульфата бария разведенного в 100 мл воды) проводили на 7-е сутки накануне выписки из стационара. При исследовании ни у одного пациента не было выявлено нарушения глотания и прохождения контрастного вещества по пищеводу, эвакуация из желудка у

всех больных была своевременная. У 12 (44%) больных желудок располагался в брюшной полости. У остальных 15 (56%) пациентов сформированная манжетка находилась на уровне или над уровнем диафрагмы. При этом гастроэзофагеального рефлюкса контрастного вещества при полипозиционном исследовании, в том числе и в положении Тренделенбурга, выявлено не было.

Развитие послеоперационных осложнений отмечено у 5 из 27 (16%) больных в раннем послеоперационном периоде. Следует отметить, что преобладали экстраабдоминальные осложнения, обусловленные наличием у пациентов хронических конкурирующих заболеваний, не связанные напрямую с проведенным оперативным лечением (табл. 17).

Таблица 17

Характер и частота осложнений после операций, выполненных больным ПБ из лапаротомного доступа (n=5*).

Характер осложнений	Число больных
Гастростаз	1
Сегментарная пневмония	1
Нарушение мозгового кровообращения	1
Аритмия	1
Тромбофлебит нижней конечности	1

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких осложнений

Диагностированные послеоперационные осложнения могут встречаться после любых оперативного вмешательства. Характерных, связанных со спецификой операции, осложнений, таких как дисфагия обусловленная гиперфункцией или соскальзыванием манжеты выявлено не было.

В целом, фундопликация в модификации А.Ф. Черноусова у больных с укорочением пищевода I степени и клапанная гастропликация и больных с

укорочением пищевода II степени продемонстрировали хорошие непосредственные результаты у всех больных.

Общая продолжительность госпитализации у больных этой группы составила $13,1 \pm 3,4$ суток. На продолжительность лечения у большинства больных повлияла необходимость коррекции сопутствующих заболеваний до и после операции, а так же предоперационная подготовка (комплексная противоязвенная терапия, инфузионная терапия, направленная на коррекцию диспротеинемических, ионных и водно-электролитных нарушений).

3.1.3 Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта, оперированных из лапароскопического доступа

Хирургическое вмешательство из лапароскопическим доступом было проведено 33 из 60 (55%) больным пищеводом Барретта. В соответствии со степенью укорочения пищевода, фундопликация в модификации А.Ф. Черноусова была произведена 24 из 33 (73%), а клапанная гастропликация 9 из 33 (27%) пациентам (табл. № 18).

Таблица 18

Операции, выполненные пациентам с пищеводом Барретта из лапароскопического доступа (n=33*).

Вид оперативного вмешательства и их сочетания	Число больных
Фундопликация	24
Клапанная гастропликация	9
Холецистэктомия	11
Крурорафия	2

* в т.ч. больные с сочетанием нескольких операций

Дренирование брюшной полости осуществляли через троакары 10 и 5 мм. Послеоперационное ведение пациентов не отличалось от такового при

хирургическом вмешательстве из лапаротомного доступа. Однако, больным данной группы раньше давали водорастворимое контрастное вещество – на 2-3 сутки после операции, в связи с меньшей травматичностью доступа, более ранней активизацией пациентов и разрешением послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта.

Развитие послеоперационных осложнений клинически отмечено у 2/33 (6%) больных в раннем послеоперационном периоде. Характер и число послеоперационных осложнений представлены в таблице №19.

Таблица 19

Характер и частота осложнений после операций, выполненных пациентам с ПБ из лапароскопического доступа (n=2).

Характер осложнений	Число больных
Гастростаз	1
Панкреатит	1

Стоит отметить, что вследствие миниинвазивности и малой травматичности вмешательства у группы больных, оперированных лапароскопически, не было диагностировано послеоперационных осложнений (нагноение лапаротомной раны, эвентрация, выраженный болевой синдром) свойственных для операций, выполняемых из открытого доступа.

У пациента которому выполнили лапароскопическую фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова, селективную проксимальную ваготомию с формированием гастродуоденоанастомоза по поводу пищевода Барретта на фоне вторичного эрозивного рефлюкс-эзофагита вследствие язвенного стеноза луковицы 12-ти перстной кишки, в раннем послеоперационном периоде при рентгенографии пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки с водорастворимым контрастным веществом на 7-е сутки после операции диагностировали явления гастростаза. На фоне проведенной консервативной

терапии и лечебного зондового питания, через установленный эндоскопически во время операции назоинтестинальный зонд, на 14-е сутки при контрольном рентгенологическом исследовании эвакуация из желудка была своевременной.

Еще у одного больного после выполнения лапароскопической фундопликации, по данным биохимического анализа крови диагностировали реактивный послеоперационный панкреатит. Следует отметить длительный анамнез хронического панкреатита на фоне приема алкоголя у данного больного. После проведения консервативной терапии болевой симптом был купирован, а при контрольном анализе крови биохимические показатели были в пределах допустимых значений нормы.

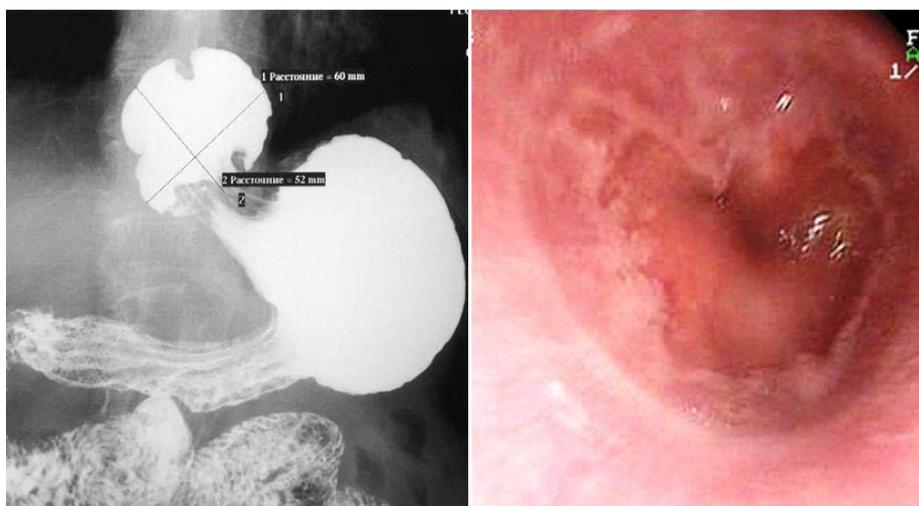
Общая продолжительность госпитализации у больных этой группы составила $6,2 \pm 2,4$ суток.

Следует отметить, что вне зависимости от выбранного хирургического доступа – открытого или лапароскопического, у 57 из 60 (95%) больных были получены хорошие непосредственные результаты формирования адекватной антирефлюксной манжеты. Послеоперационные осложнения развились у 7 из 60 (12%) больных, и только у 3 из 60 (5%) пациентов они были непосредственно обусловлены хирургическим вмешательством, а не ранее диагностированными сопутствующими заболеваниями. Характерных, связанных со спецификой операции, осложнений, таких как дисфагия обусловленная гиперфункцией или соскальзыванием манжеты выявлено не было.

При контрольной рентгенографии с сульфатом бария на 7-е сутки после операции у 28 из 60 (46%) больных антирефлюксная манжета располагалась в заднем средостении, при этом она эффективно функционировала, создавая препятствие патологическому дуоденогастро-эзофагеальному рефлюксу, что является главной целью операции.

Приводим клиническое наблюдение:

Пациент Г., 53 лет, находился на лечении с 01.10.2014 г. по 14.10.2014 г. Поступил с жалобами на приступы жгучей боли за грудиной, отрыжку воздухом, изжогу. Со слов больного вышеуказанные жалобы беспокоят с сентября 2013 года. Пациент принимал курсами антисекреторные препараты, без выраженного положительного эффекта. В настоящее время при рентгенологическом исследовании пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки (рис. 20А): пищевод свободно проходим для контрастного вещества, укорочен. Кардия смыкается, располагается на 5 см выше уровня диафрагмы. В грудной полости в грыжевом выпячивании кроме кардиального отдела определяется свод желудка. В горизонтальном положении данных за наличие желудочно-пищеводного рефлюкса не получено. Желудок косо расположен, с четким контуром, стенки эластичные. Рельеф слизистой желудка не изменен. Эвакуация своевременная. Луковица 12п. кишки несколько деформирована по верхнему контуру. Пассаж по 12-п. кишке не нарушен, рельеф слизистой ее и начального отдела тощей кишки не изменен. При эзофагогастродуоденоскопии (рис. 20Б): пищевод проходим, Z-линия выше уровня диафрагмы на расстоянии 31 см от резцов, с языком до 2 см, слизистая в терминальном отделе со следами заэпителизированных эрозий. Кардия не смыкается, имеется кардиофундальная грыжа. В желудке жидкость, слизь. Слизистая эластичная, диффузно гиперемирована. Складки воздухом расправляются, перистальтика прослеживается. Угол ровный. Привратник проходим, луковица ровная, проходима, слизистая неравномерно гиперемирована. Постбульбарный отдел проходим, область БДС без особенностей. Обратился за медицинской помощью в УКБ №1. Госпитализирован для планового оперативного лечения с клиническим диагнозом короткая пептическая стриктура абдоминального отдела пищевода, скользящая кардиофундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести, укорочение пищевода II ст, пищевод Барретта, сахарный диабет 2 типа, алиментарно-конституциональное ожирение I ст. По результатам морфологического исследования была выявлена метаплазия эпителия, при молекулярно-генетическом исследовании определяли аномальное метилирование генов *CDH1* и *MGMT*. 03.10.2014 г. выполнена операция: лапароскопическая клапанная гастропликация (рис. 20А, 20Б).



А

Б

Рисунок 19. А – рентгенограмма больного Г. кардиофундальная грыжа ПОД, укорочение пищевода II степени, рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести; Б – фото эзофагогастродуоденоскопии больного Г. пищевод Барретта.

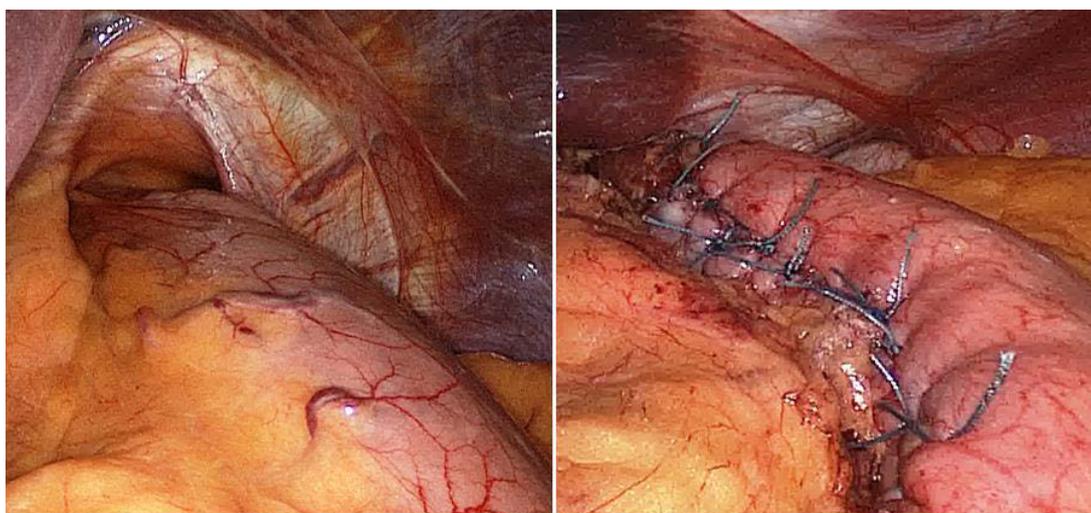


Рисунок 20. ^А Интраоперационные фото ^Б больного Г.: А – кардиофундальная грыжа ПОД, укорочение пищевода II степени; Б – финальный вид фундопликационной манжеты.

Спустя 16 месяцев после операции по результатам рентгенологического исследования пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки (рис. 21А), патологического желудочно-пищеводного рефлюкса не наблюдали. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и последующим гистологическим исследованием морфологических признаков пищевода Барретта выявлено не было, визуальных воспалительных изменений слизистой пищевода так же выявлено не было (рис. 21Б). При молекулярно-генетическом исследовании аномального метилирования исследуемой панели генов выявлено не было.

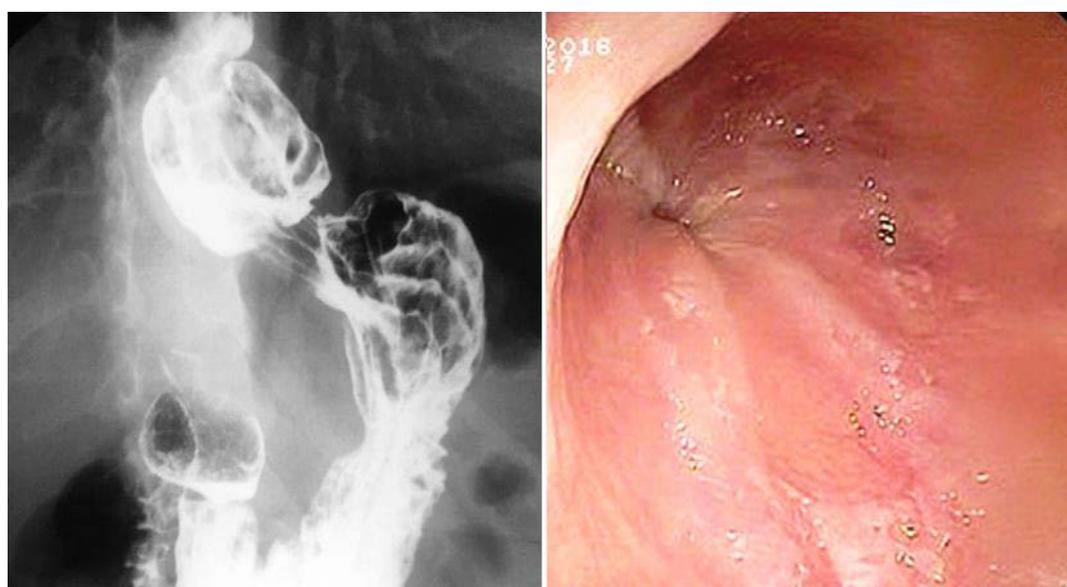


Рисунок 21. ^А Инструментальное исследование ^Б больного Г. спустя 16 месяцев после операции: А – рентгенограмма; Б – эзофагогастродуоденоскопия.

Анализ проведенных хирургических вмешательств лишней раз подтвердил традиционные для лапароскопического доступа преимущества, такие как снижение болевого синдрома, ранняя активизация больного и обусловленная этим значительно меньшая длительность пребывания в стационаре, отсутствие послеоперационных осложнений (нагноение лапаротомной раны, эвентрация, выраженный болевой синдром) свойственных для операций, выполняемых из открытого доступа.

3.2 Результаты использования системы молекулярно-генетических маркеров у больных аденокарциномой пищевода

Для изучения системы молекулярно-генетических маркеров у 34 пациентов с аденокарциномой пищевода мы исследовали аномальное метилирование генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*. У каждого больного из операционного макропрепарата брали образцы ткани опухоли и нормального эпителия. Пациенты у которых определяли аномальное метилирование хотя бы одного гена из предложенной системы, составили группу мет+, больные без метилирования вошли в группу мет- (табл. 20).

Результаты исследования аномального метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3* у пациентов с ПБ и АК пищевода.

		Признак (число больных)	Met+	Met-	p
Пациенты		ПБ (60)	36	24	н.д.
		АК (34)	22	12	
Стадии АК (TNM 2009)		IA (2)	-	2	0,0084
		IIA (4)	2	2	
		IIIB (10)	4	6	
		IIIC (10)	10	-	
		IV (8)	6	2	
До лечения	1	Метаплазия (32/60)	15	17	0,0358
		Дисплазия (28/60)	21	7	
	2	Нормальный эпителий (60)	7	53	0,0001
		Измененный эпителий (60)	31	29	
	3	Длинные сегменты (18/60)	17	1	0,0068
		Короткие сегменты (42/60)	19	23	
После лечения	1	Метаплазия (13)	10	3	н.д.
		Дисплазия (5)	5	0	
	2	Нормальный эпителий (60)	4	56	0,0194
		Измененный эпителий (60)	14	46	
	3	Длинные сегменты (6)	4	2	н.д.
		Короткие сегменты (12)	11	1	

н.д. – результаты сравнения не достоверны

В образцах ткани аденокарциномы пищевода аномальное метилирование предложенной панели молекулярно-генетических маркеров наблюдали у 22 из 34 (65%) больных.

Наиболее часто аномальное метилирование изучаемой системы генов определяли среди больных IIIC стадии и IV стадии рака пищевода, преимущественно у пациентов с низкодифференцированной (11 из 22(50%)) и умереннодифференцированной (9 из 22(41%)) аденокарциномой пищевода.

Чаще диагностировали метилирование генов *MGMT* (54,5%), *CDH1*(36,3%), *p16* (36,3%) (рис. 22).

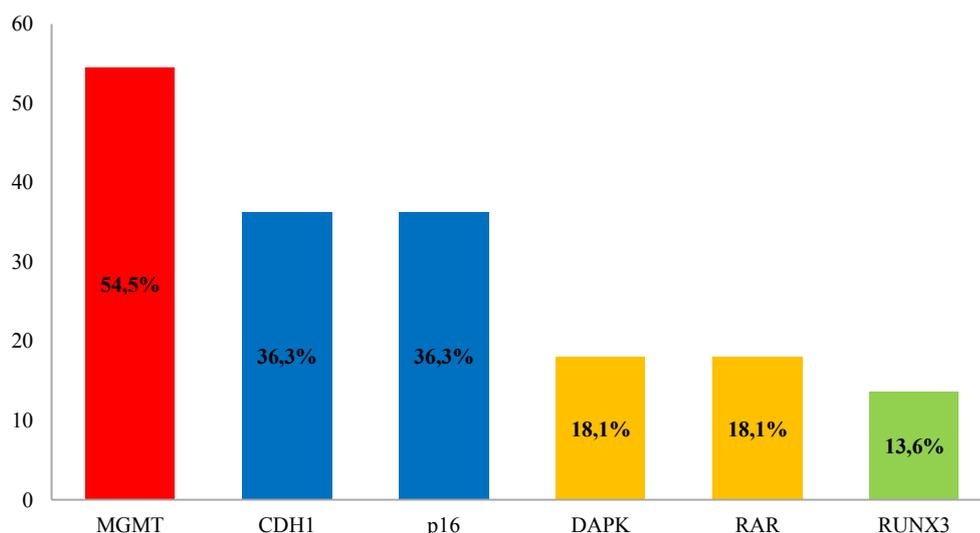


Рисунок 22. Частота метилирования генов у пациентов с аденокарциномой пищевода.

Данных о преобладании аномального метилирования какого-либо маркера в зависимости от стадии рака пищевода получено не было. Однако статистически достоверно была выявлена тенденция к возрастанию частоты метилирования генетических маркеров по мере увеличения стадии опухолевого процесса от IA и IIA до IIIC и IV ($p=0,0084$) (рис. 23). Корреляция частоты аномального метилирования молекулярно-генетических маркеров при увеличении стадии аденокарциномы пищевода, согласуется с данными о накоплении генетических и эпигенетических повреждений с ростом и прогрессией опухоли.

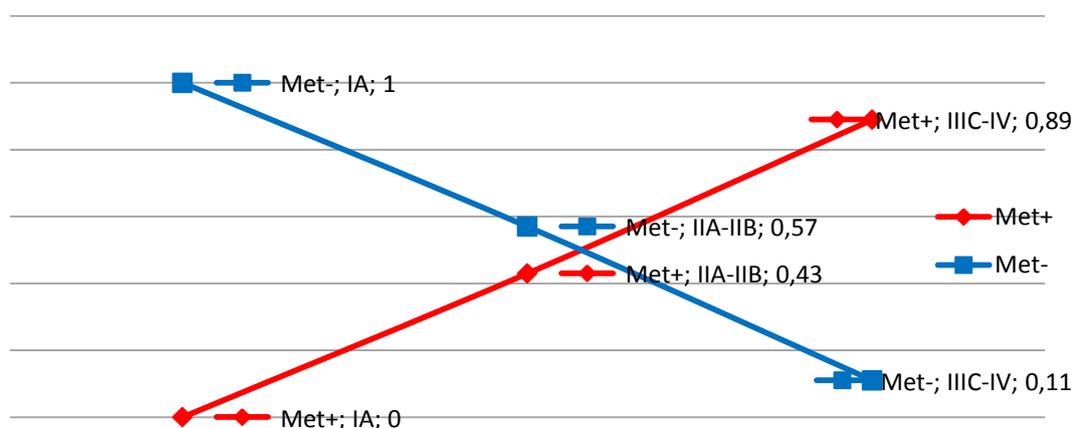


Рисунок 23. Изменение частоты аномального метилирования в зависимости от стадии аденокарциномы пищевода, р.

3.3 Результаты исследования системы молекулярно-генетических маркеров и эндоскопических изменений слизистой у больных пищеводом Барретта до хирургического лечения

До выполнения органосохраняющего оперативного лечения 60 больным рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта выполняли эндоскопическое исследование с четырех-квadrантной биопсией из участков визуально измененной и нормальной слизистой оболочки дистальных отделов пищевода. В полученных при биопсии образцах ткани исследовали метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*. Пациенты у которых определяли аномальное метилирование хотя бы одного гена из предложенной системы, составили группу мет+, больные без метилирования вошли в группу мет- (табл.20).

При эндоскопическом исследовании пищевода у 40 из 60 (66%) больных диагностировали эрозивный рефлюкс-эзофагит, у 11 из 60 (18%) рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести и у 9 из 60 (16%) – язву пищевода. При этом у всех 9 пациентов с язвой пищевода наблюдали аномальное метилирование панели генетических маркеров на фоне дисплазии эпителия (табл. 21).

Средняя продолжительность анамнеза рефлюкс-эзофагита среди больных с аномальным метилированием составила 10 лет, без метилирования - 7 лет.

Распределение аномального метилирования среди пациентов с ПБ в зависимости от степени тяжести рефлюкс-эзофагита согласно классификации А.Ф. Черноусова, 1973 г.

Степень тяжести рефлюкс-эзофагита	Число больных	Met+	Met-
Средней тяжести эзофагит	11(18%)	6	5
Эрозивный рефлюкс-эзофагит	40(66%)	21	19
Язва пищевода	9(16%).	9	0
Итого:	60(100%)	36	24

До операции метаплазию эпителия пищевода при гистологическом исследовании биопсийного материала полученного при эзофагогастродуоденоскопии выявили у 32 из 60 (53%) больных, а дисплазию у 28 из 60 (47%) (рис. 24).

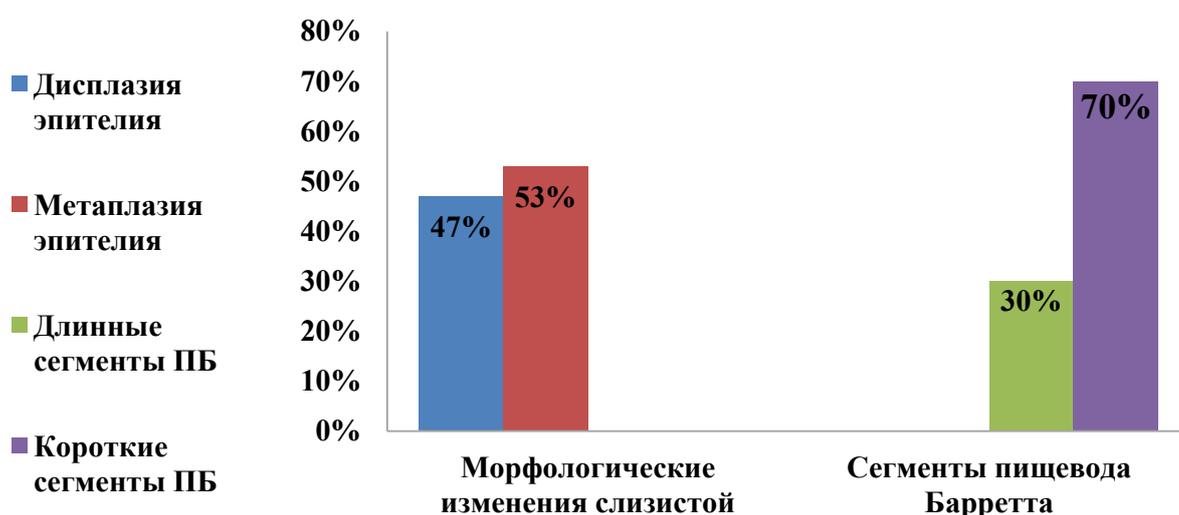


Рисунок 24. Изменения слизистой пищевода у больных ПБ до операции.

Аномальное метилирование исследуемой панели генов выявили у 36 из 60 (60%) больных пищеводом Барретта, достоверно чаще ($p=0,0358$) среди

пациентов с дисплазией 21 из 28 (75%), чем с метаплазией эпителия 15 из 32 (47%). До операции метилирование в измененном эпителии выявляли достоверно чаще 31 из 60 (52%), по сравнению с неизменным 5 из 60 (8%), ($p < 0,0001$) (рис. 25).

Длинные сегменты (более 3 см) пищевода Барретта, которые общепринято обладают большим канцерогенным потенциалом, до хирургического лечения выявляли у 18 из 60 (30%), а короткие (менее 3 см) – у 42 из 60 (70%) больных (рис. 18).

Достоверно чаще ($p = 0,0004$) аномальное метилирование наблюдали в длинных сегментах ПБ (17 из 18 (95%)), по сравнению с короткими (19 из 42 (45%)) (рис. 19). При этом в 16 из 18 (88%) наблюдениях в длинных сегментах пищевода Барретта диагностировали дисплазию слизистой, что лишней раз подтверждает мировые данные о прогрессии ПБ до аденокарциномы пищевода именно при обнаружении длинных сегментов.

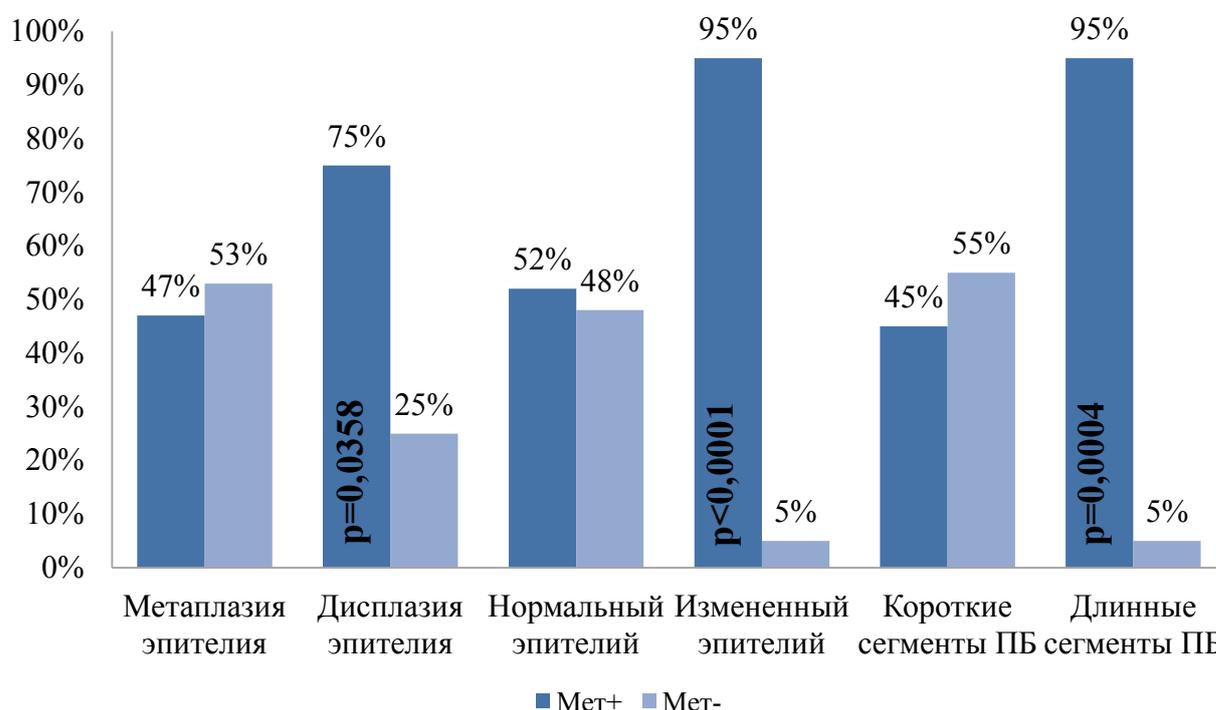


Рисунок 25. Частота аномального метилирования в измененной ткани пищевода, %.

У 43 из 60 (72%) пациентов с кардиальной грыжей пищевода (рис. 20) отверстия диафрагмы положительное метилирование наблюдали у 22 из

43 (51%) больных преимущественно у мужчин 15 из 22 (68%) с укорочением пищевода I степени 15 из 22 (68%), эрозивным рефлюкс-эзофагитом 14 из 22(63%) и дисплазией эпителия 12 из 22 (56%).

У 5 из 6 (83%) пациентов с кардиофундальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы наблюдали положительное метилирование на фоне дисплазии эпителия и эрозивного рефлюкс-эзофагита.

У 5 из 8 (62%) пациентов с рецидивной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы наблюдали положительное метилирование на фоне эрозивного рефлюкс-эзофагита (дисплазии у 3 пациентов, метаплазии у 2).

Среди пациентов с пищеводом Барретта дисфагию отмечали 10 из 36 (27%) больных с положительным метилированием и только 2 из 24 (8%) без метилирования. Изжогой страдали 28 из 36 (78%) с аномальным метилированием и 23 из 24 (96%) без метилирования.

Обращает на себя внимание перераспределение частоты аномального метилирования в зависимости от вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Так, у больных с кардиофундальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, аномальное метилирование наблюдали значительно чаще, чем у пациентов с субтотальной грыжей ПОД (рис. 26). Подобная картина связана с, обусловленными нарушением нормальной анатомии, изменениями клинических проявлений заболевания. При субтотальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, большая часть желудка попадает в заднее средостение, заполняя собой пищеводное отверстие диафрагмы, создавая искусственный барьер, как для пассажа пищи, так и желудочно-пищеводного рефлюкса. У пациентов жалобы на изжогу и отрыжку воздухом сменяются клинической картиной прогрессирующей дисфагии. Параллельно в эпителии пищевода за счет устранения патологического рефлюкса, происходят процессы естественной регенерации ткани, проявляющиеся на молекулярно-генетическом уровне, снижением аномального метилирования изучаемой панели генетических маркеров. Данный факт подтверждает обратимость патологических процессов при пищеводе Барретта, и отчасти

является доказательством правомочности применения антирефлюксных операций у данной категории больных, при создании эффективной антирефлюксной манжеты, способной полностью исключить патологический рефлюкс.

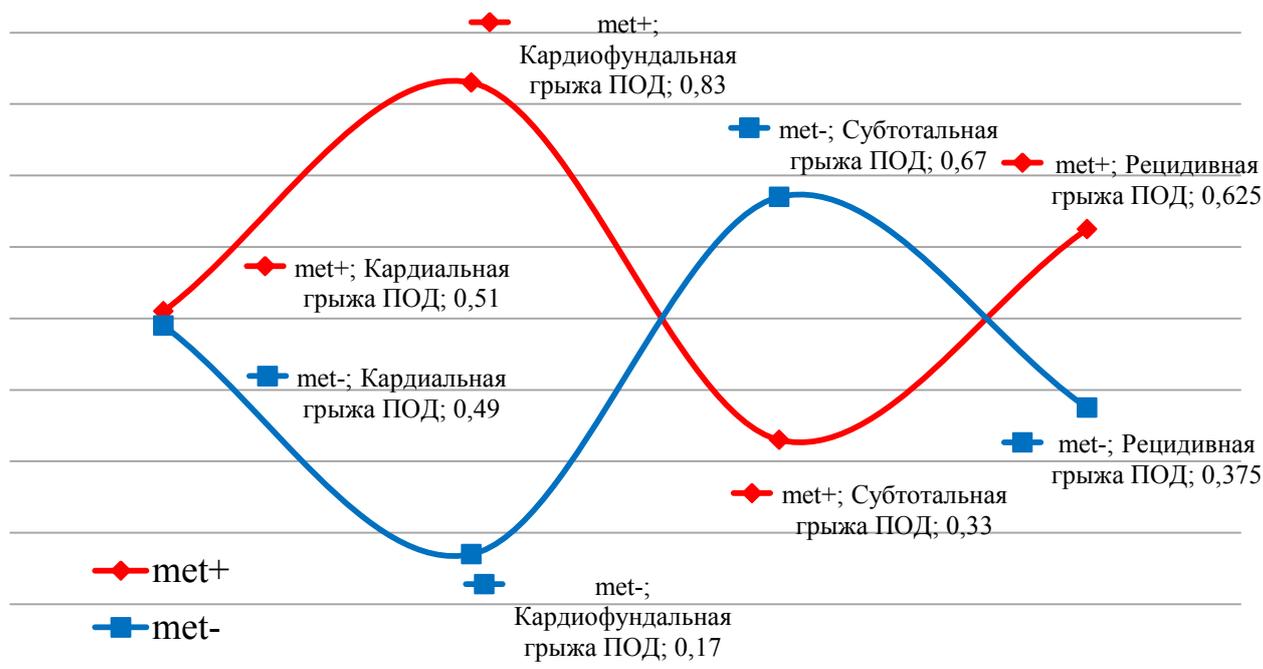


Рисунок 26. Распределение аномального метилирования у больных ПБ по видам грыж ПОД согласно классификации Б.В. Петровского, Н.Н. Каншина, 1965 г., р.

Интересно отметить, что среди больных с так называемой триадой 6 из 60 (10%) Saint, то есть сочетания грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменной болезни и дивертикулеза кишечника, а так же при сочетании атрофического гастрита, бульбита и/или язвы 12-ти перстной кишки, достоверно чаще наблюдали аномальное метилирование генов ($p=0,0181$).

В измененном эпителии до операции метилирование гена MGMT диагностировали в 20 из 36 (57%) наблюдениях преимущественно на фоне

дисплазии слизистой пищевода 12 из 21 (60%) (рис. 27), при этом преобладали пациенты – мужчины 12 из 21 (60%). На втором месте по частоте метилирования был ген RUNX3 16 из 36 (46%), который так же наиболее часто наблюдали при дисплазии эпителия 11 из 28 (69%), а среди пациентов 9 из 13 (56%) были женщины. Ген CDH1 в метилированном состоянии был у 13 из 36 (37%) больных, чаще при дисплазии клеток пищевода 7 из 13 (53%) среди женщин 9 из 13 (69%). Метилирование маркера p16 выявили у 8 из 36 (22%), преимущественно среди женщин 5 из 8 (63%), чаще при метаплазии 5 из 8 (63%). Метилирование генов DAPK и RAR выявили у 3 из 36 (8%) и 1 из 36 (3%) больных соответственно.

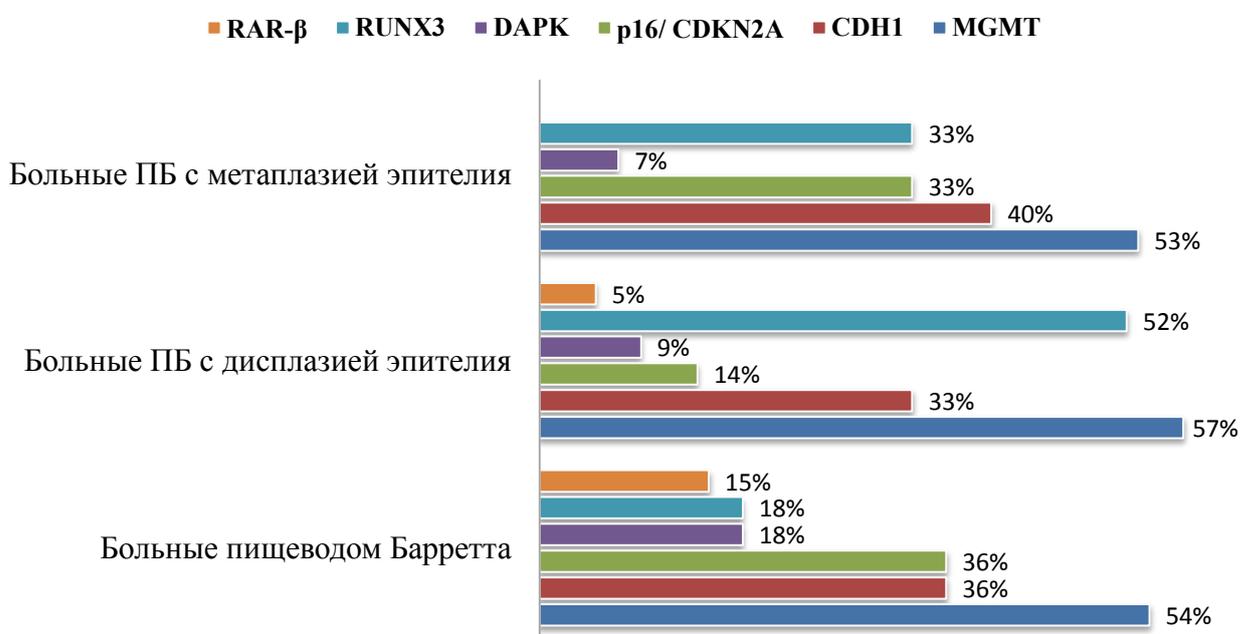


Рисунок 27. Частота аномального метилирования генов в измененном эпителии больных пищеводом Барретта (n=60) и аденокарциномой пищевода (n=34), %.

В нормальном эпителии до операции наблюдали аномальное метилирование панели генов у 7 из 60 (12%) пациентов (2 женщин и 5 мужчин). Из них у 1 мужчины и 1 женщины наблюдали метилирование как в измененном так и не измененном эпителии. В данной группе больных чаще

выявляли метилирование генов MGMT и p16 обнаруживали у 5 из 7 (70%) пациентов, RUNX3 и CDH1 у 4 из 7 (60%) и DAPK у 1.

У 5 из 7 (71%) пациентов наблюдали дисплазию эпителия, у 2 из 7 (29%) – метаплазию. У 6 из 7 (85%) пациентов был эрозивный рефлюкс-эзофагит и у одного больного с дисплазией - язвенный. У 5 из 7 (71%) больных была кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 2 из 7 (29%) рецидивная кардиальная. Длинные сегменты ПБ наблюдали у 2 пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и дисплазией эпителия.

Таким образом, на дооперационном этапе была прослежена корреляция тяжести, длительности анамнеза, клинических проявлений и наличия осложнений рефлюкс-эзофагита, с увеличением частоты аномального метилирования исследуемой панели генов. Чем более тяжелыми были клиническое течение и проявления рефлюкс-эзофагита, тем чаще при молекулярно-генетическом анализе определяли аномальное метилирование в системе молекулярных маркеров.

3.4 Результаты исследования системы молекулярно-генетических маркеров и эндоскопических изменений слизистой у больных пищеводом Барретта после хирургического лечения

В сроки от 6 месяцев до 5 лет после операции пациентам с пищеводом Барретта 60 из 60 (100%) выполняли контрольное эндоскопическое исследование пищевода с взятием биопсии из участков визуально нормальной и измененной слизистой. В полученных при биопсии образцах ткани исследовали метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*. Пациенты с аномальным метилированием хотя бы одного гена из предложенной системы, составили группу мет+, больные без метилирования вошли в группу мет-.

После проведенного хирургического лечения достоверно уменьшилось количество больных с метаплазией и дисплазией эпителия пищевода ($p < 0,0001$) (рис. 28).

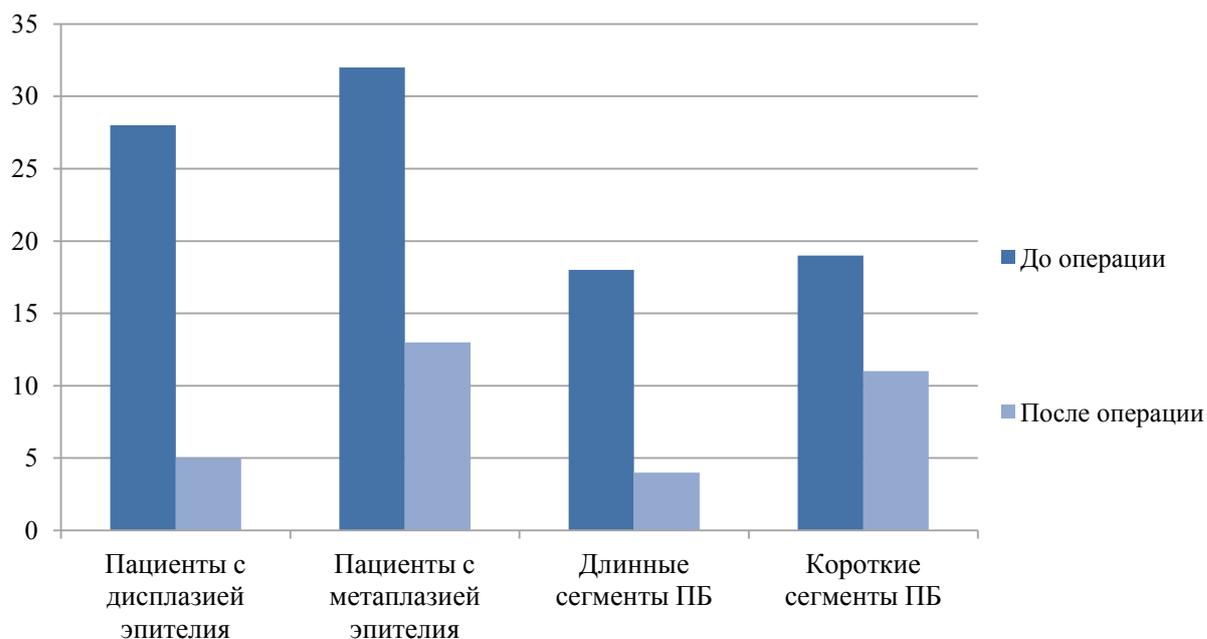


Рисунок 28. Больные с дисплазией и метаплазией эпителия, короткими и длинными сегментами ПБ до и после операции, абс.

После выполнения антирефлюксных операций наблюдали статистически значимое ($p=0,0024$) снижение метилирования в измененном эпителии, что доказывает положительное воздействия хирургического лечения на молекулярно-генетические процессы происходящие в эпителии пищевода за счет устранения фактора хронического воспаления в виде патологического пищеводного рефлюкса (рис.29). Однако, по сравнению с аномальным метилированием в неизменном, в измененном эпителии пищевода частота метилирования осталась выше ($p=0,00194$), как и была до операция. Таким образом, достоверно показано, что в морфологически измененной, в результате длительно текущего воспалительного процесса, слизистой оболочке пищевода, происходит накопление генетических ошибок, являющихся звеньями канцерогенеза, которого нет в нормальном эпителии.

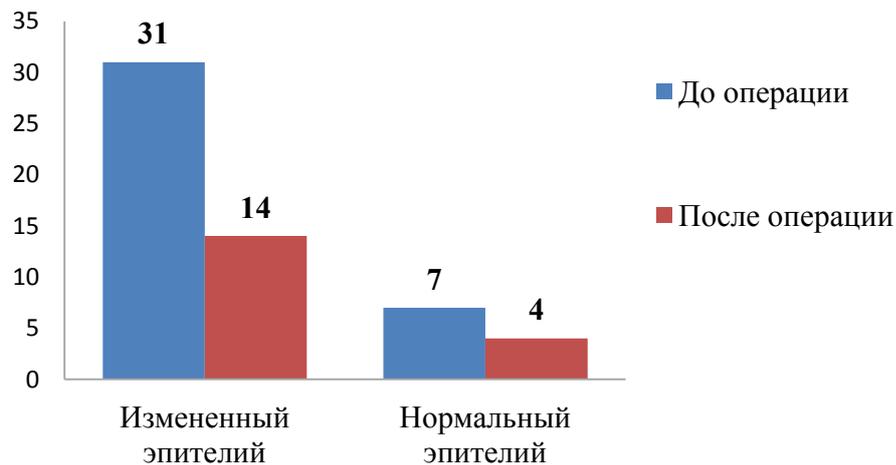


Рисунок 29. Аномальное метилирование в измененном и неизменном эпителии до и после операции, абс.

После проведенного оперативного лечения при контрольном эндоскопическом исследовании наблюдали уменьшение количества длинных (более 3 см) с 18 до 6 и коротких (менее 3 см) с 42 до 12 сегментов пищевода Барретта ($p < 0,05$). Среди больных с длинными сегментами ПБ после операции у 4 из 6 (66%) выявляли аномальное метилирование на фоне дисплазии слизистой пищевода.

Интересно, что в коротких сегментах ПБ после операции частота метилирования значительно возросла ($p = 0,0068$). Так после хирургического вмешательства аномальное метилирование наблюдали у 11 из 12 (9%) больных с короткими сегментами ПБ: у 1 из 11 (9%) на фоне дисплазии пищевода и у 10 из 11 (91%) на фоне метаплазии. При этом, у 3 из 10 больных с метаплазией, до операции наблюдали дисплазию слизистой, то есть у них произошла регрессия морфологических изменений после операции.

Подобное перераспределение частоты аномального метилирования генов обусловлено преимущественно полной регрессии длинных и коротких сегментов пищевода Барретта после лечения. Более того мы наблюдали уменьшение протяженности (до 3 см и менее) длинных сегментов пищевода Барретта, то есть до коротких сегментов, но при этом в них сохранялось

аномальное метилирования. Таким образом, мы наблюдали регрессию протяженности и морфологических изменений в участках измененного эпителия, после выполнения антирефлюксных операций.

Даже в случае сохранения аномального метилирования в измененном эпителии, мы считали что получен положительный результат от лечения, так как генетические нарушения появляются раньше морфологических проявлений заболевания, и могут сохраняться в течение длительного времени после исчезновения воспалительных изменений слизистой, при этом не накапливаясь и не вызывая дальнейшей прогрессии пищевода Барретта.

После проведенного оперативного лечения у 21 из 36 (58%) больных (9 мужчин и 13 женщин) отмечали отсутствие аномального метилирования в эпителии на фоне полной регрессии метаплазии и дисплазии. Из них у 16 из 21 (76%) пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, 3 из 21 (14%) с рефлюкс-эзофагитом средней тяжести и у 2 из 21 (9%) с язвой пищевода отмечали исчезновение воспалительных изменений слизистой пищевода и эпителизацию язвенных дефектов. Распределение больных по виду грыжи пищеводного отверстия диафрагмы представлено на рисунке 9. У 13 из 21 (62%) наблюдали укорочение пищевода I степени и 8 из 21 (38%) - II степени.

После операции в измененном эпителии наиболее часто встречали метилирование гена MGMT 7 из 15 (47%) (рис. 30) преимущественно на фоне метаплазии слизистой пищевода 4/7 (57%), при этом преобладали пациенты - мужчины 6 из 7 (85%). На втором месте по частоте метилирования были гены CDH1 и p16 наблюдаемые у 6 из 15 (40%) больных. CDH1 чаще встречали чаще среди мужчин 4 из 6 (67%), а p16 среди женщин 6 из 6 (83%), при этом в 5/6 (83%) наблюдений аномальное метилирование было на фоне метаплазии эпителия. Так же интересно отметить, что у 4 из 15 (27%) больных наблюдали одновременное аномальное метилирование генов метилирование CDH1 и p16, преимущественно у женщин 3 из 4 (75%) на

фоне метаплазии эпителия 4 из 4 (100%). Метилирование генов *RUNX3* и *DAPK* выявили у 3 из 15 (20%) и 2 из 15 (13%) больных соответственно.

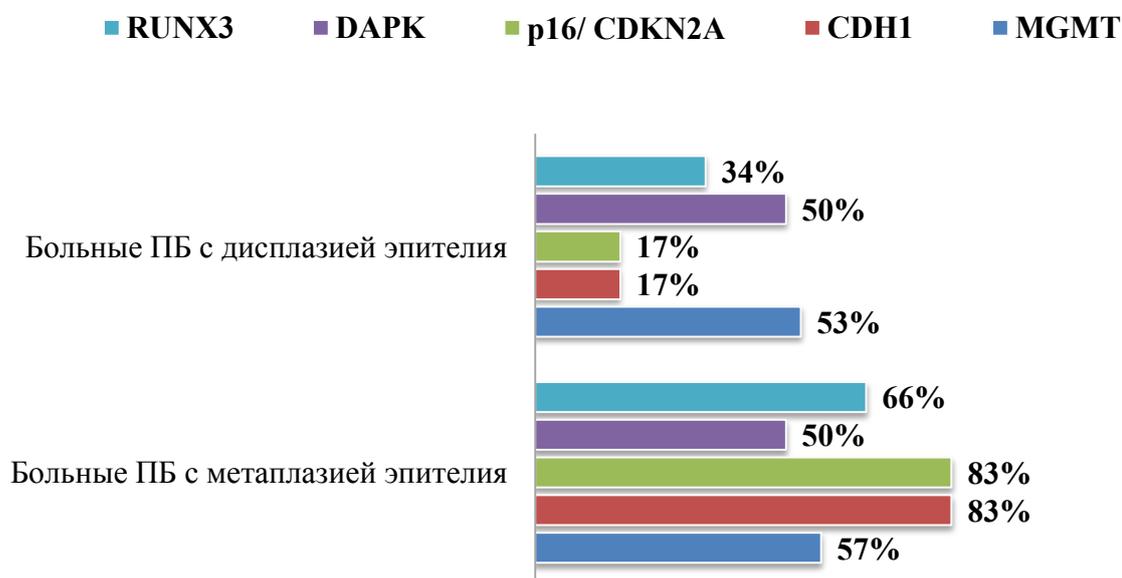


Рисунок 30. Частота аномального метилирования генов в измененном эпителии у больных ПБ после операции, %.

У 15 из 60 (25%) больных (8 мужчин и 7 женщин) после хирургического лечения аномальное сохранилось аномальное метилирование генов. Из них у 4 из 60 (6%) больных (3 мужчины и 1 женщина) аномальное метилирование в нормальном эпителии наблюдали до и после операции (табл. 22).

Таблица 22.

Метилирование генов у больных ПБ с аномальным метилированием в неизмененном эпителии.

Пациент	Тип эпителия	Гены мет+ до операции	Гены мет+ после операции
Пациент И., 47 л	измененный	нет	<i>MGMT</i>
	нормальный	<i>p16, MGMT, RUNX3</i>	<i>p16, MGMT</i>
Пациентка К., 48 л	измененный	<i>p16</i>	нет
	нормальный	<i>p16, RUNX3, CDH1</i>	<i>p16</i>
Пациент С., 26 л	измененный	нет	нет
	нормальный	<i>p16, CDH1</i>	<i>p16, CDH1</i>
Пациент Ф., 45 л	измененный	нет	нет
	нормальный	<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i>

При этом в измененном эпителии до операции у 2 наблюдали аномальное метилирование, а у 2 нет. До операции все 4 пациента страдали эрозивным рефлюкс-эзофагитом на фоне кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (в 1 наблюдение грыжа была рецидивной после перенесенной ранее лапароскопической фундопликации по Ниссену) и укорочения пищевода II степени. После хирургического вмешательства у всех 4 больных в той или иной степени отмечали регрессию воспалительных изменений в пищеводе. После оперативного лечения в измененном эпителии у 2 больных с метаплазией и одного с дисплазией при гистологическом исследовании регрессии выявлено не было. Лишь у 1 пациента с дисплазией до операции, после нее диагностировали метаплазию клеток эпителия.

Анамнез клинических проявлений рефлюкс-эзофагита (отрыжка, изжога) среди данной группы больных составил в среднем более 10 лет, средний возраст был 32 ($\pm 3,5$) года, со слов пациентов их близкие родственники страдали изжогой. Относительно молодой возраст данных пациентов, не характерный для ПБ, длительный анамнез клинической симптоматики, отягощенный наследственный анамнез, а так же сам факт наличия аномального метилирования в неизменном эпителии, могут являться наглядным примером, описываемой в литературе, наследственной генетической предрасположенности к заболеванию пищеводом Барретта.

До операции аномальное метилирование генов *RUNX3* и *p16* наблюдали у 3 больных, *CDH1* у 2 и *MGMT* у 1. У одного пациента после операции в измененном эпителии было выявлено отсутствовавшее ранее метилирование гена *MGMT*. Интересно отметить, что у этого же больного в неизменном эпителии до и после лечения наблюдали метилирование того же гена, что может быть подтверждением теории развития пищевода Барретта вследствие генетических нарушений с последующим изменением трансдифференцировки по кишечному типу стволовых клеток базального слоя эпителия пищевода.

При подобном сценарии развития заболевания, в патогенезе пищевода Барретта, ключевую роль играет дуоденальный рефлюкс, содержащий в себе желчные кислоты, которые способствуют разъединению межклеточных связей, увеличивая межклеточные промежутки, тем самым открывая свободный доступ к повреждению базальных слоев эпителия агрессивными агентами. Более того рефлюкс дуоденального содержимого в пищевод крайне тяжело устранить медикаментозным лечением. После лечения у 2 больных отмечали уменьшение числа генов с аномальным метилированием.

У 5 из 60 (8%) пациентов (3 мужчин и 2 женщины) после оперативного лечения по данным гистологического исследования материала полученного при биопсии, взятой в ходе контрольного эндоскопического исследования, сохранилась дисплазия эпителия пищевода, среди них у 5 из 5 (100%) наблюдали аномальное метилирование исследуемых генов. После операции у всех 5 больных в той или иной степени отмечали регрессию воспалительных изменений в пищеводе.

Таблица 23.

Метилирование генов у больных ПБ с сохранившейся после операции дисплазией эпителия.

Пациент	Тип эпителия	Гены мет+ до операции	Гены мет+ после операции
Пациентка Д., 63 лет	измененный	<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i>
	нормальный	нет	нет
Пациент И., 47 лет	измененный	<i>p16</i>	нет
	нормальный	<i>RUNX3, MGMT, p16</i>	<i>p16, MGMT</i>
Пациент К., 50 лет	измененный	<i>RUNX3, MGMT</i>	<i>MGMT</i>
	нормальный	нет	<i>p16, CDH1</i>
Пациент М., 63 лет	измененный	<i>RUNX3, MGMT</i>	<i>MGMT</i>
	нормальный	нет	нет
Пациентка Н., 77 лет	измененный	<i>RUNX3</i>	<i>RUNX3</i>
	нормальный	нет	нет

Все пациенты этой группы длительно (более 10 лет) страдали эрозивным рефлюкс-эзофагитом на фоне кардиальной у 3 больных и

кардиофундальной у 2 грыж ПОД, а так же укорочения пищевода I и II степени у 2 и 3 больных соответственно. Средний возраст больных был 60 ± 4 лет. Интересно отметить, что во всех 5 из 5 (100%) наблюдениях до операции было аномальное метилирование гена *RUNX3*, после лечения его метилирования было у 2 из 5 (40%) пациентов, а аномальное метилирование гена *MGMT* было до и осталось после операции (табл. 23). Исходя из данных по этим больным, можно предположить, что гены *RUNX3* и *MGMT* являются менее благоприятными с точки зрения прогноза и более специфичными для дисплазии эпителия.

У 6 из 60 (12%) больных (3 мужчин и 3 женщины) по результатам гистологического исследования материала полученного при биопсии, взятой в ходе контрольного эндоскопического исследования в сроки от 6 до 10 месяцев после операции, выявили метаплазию эпителия пищевода на фоне аномального метилирования исследуемой панели генов. Среди пациентов этой группы 3 из 6 (50%) длительно (более 10 лет) страдали эрозивным рефлюкс-эзофагитом и столько же рефлюкс-эзофагитом средней степени тяжести, у одного больного была язва пищевода. У всех пациентов до операции диагностировали кардиальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, преимущественно на фоне укорочения пищевода II степени - у 5 из 6 (92%). Средний возраст больных был 64 года. После операции у всех больных отмечали регрессию воспалительных изменений в пищеводе. В 3 из 6 (50%) наблюдениях после хирургического лечения произошла регрессия дисплазии эпителия до метаплазии. У 4 из 6 (72%) пациентов после лечения уменьшилось количество генов с аномальным метилированием.

Специфичность предложенной и исследованной нами панели генетических маркеров (*MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR- β* и *RUNX3*) составила 60%, а чувствительность 86%. Таким образом, у больных группы мет+ вероятность прогрессии заболевания почти в 10 раз выше (OR=9,559). При этом, в нашем исследовании мы тестировали результаты

проведенной антирефлюксной операции и соотносили его с показаниями эндоскопического исследования.

3.5 Отдаленные результаты органосохраняющего хирургического лечения пациентов с пищеводом Барретта.

Отдаленные результаты изучены у 60 (100%) пациентов с пищеводом Барретта и прослежены в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

Отдаленные результаты оценивали на основании непосредственного осмотра, комплексного обследования, а так же данных анкетирования. Все больные были обследованы в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

Всем больным амбулаторно было проведено плановое контрольное обследование. В план обследования включали рентгенологическое исследование пищевода и желудка, эзофагогастродуоденоскопия с взятием биопсии с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала.

Рентгенологическое исследование выполняли с использованием жидкой бариевой взвеси (150 г сульфата бария разведенного в 100 мл воды). При исследовании ни у одного пациента не выявлено нарушения глотания и прохождения контрастного вещества по пищеводу. При этом гастроэзофагеального рефлюкса контрастного вещества при полипозиционном исследовании, в том числе и в положении Тренделенбурга, у 59 из 60 (98%) больных выявлено не было.

В отдаленном периоде (3 года) у 1 из 60 (2%) больного - мужчины 80 лет с дисплазией эпителия, на фоне эрозивного рефлюкс-эзофагита, кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и укорочения пищевода II степени, после лапароскопической фундопликации наблюдали увеличение числа генов с аномальным метилированием: ген *MGMT* до операции и гены *MGMT* и *CDH1* после.

Приводим клиническое наблюдение:

Пациент П., 80 лет находился на лечении с 23.09.2013 г. по 03.10.2013 г. Поступил с жалобами на изжогу, отрыжку, тяжесть в эпигастрии, возникающие после еды, горечь во рту, возникающая в ночное время. Считает себя больным более 5 лет, когда впервые пациента начала беспокоить изжога, отрыжка. Пациенту неоднократно проводили консервативную противоязвенную терапию с временным положительным эффектом. При рентгенографии (рис. 31А) пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки, а также эзофагогастродуоденоскопии была выявлена кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, укорочение пищевода I степени, рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести. В марте 2013 года при ЭГДС с взятием биопсии диагностирован пищевод Барретта. Был госпитализирован в УКБ №1 ПМГМУ для оперативного лечения. При эзофагогастродуоденоскопии (рис. 31Б) в пищеводе, начиная с 32 см от резцов слизистая красноватого цвета, проксимальнее белесая, с вкраплениями на границе участков желудочной метаплазии. Остальные отделы пищевода и желудка без патологических изменений. 26.09.2013 пациент был оперирован. Выполнена лапароскопическая фундопликация в модификации А.Ф. Черноусова. Послеоперационный период без осложнений. Раны зажили первичным натяжением. При контрольном рентгенологическом исследовании фундопликационная манжета расположена адекватно, для контраста проходима, затеков нет. В положении Тренделенбурга рефлюкса нет. В удовлетворительном состоянии пациент выписан. По результатам гистологического исследования биопсийного материала у пациента определяли дисплазию эпителия, при молекулярно-генетическом анализе было выявлено аномальное метилирование гена *MGMT*.

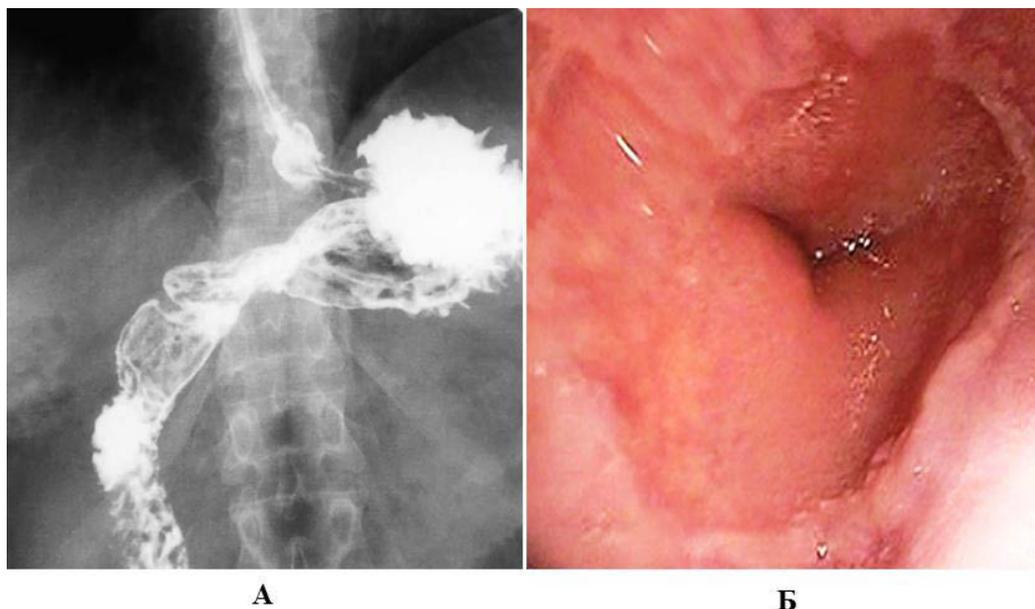


Рисунок 31. Инструментальное исследования больного П. до операции: А – рентгенограмма; Б – эзофагогастродуоденоскопия.

Спустя 3 года после операции у пациента вновь появились жалобы на отрыжку воздухом и жжение за грудиной после еды. При контрольном рентгенологическом исследовании (рис. 32А) пищевода желудка и 12-ти перстной кишки: пищевод свободно проходим, укорочен. Вокруг абдоминального отдела определяется тень манжеты образованной в результате фундопликации. При полипозиционном просвечивании отмечается незначительный заброс контраста из желудка в пищевод. Складки слизистой терминального отдела отечные, грубые. При контрольной эзофагогастроскопии (рис. 32Б):

просвет пищевода свободно проходим, розетка кардии на 39 см от резцов, проксимальнее Z-линии слизистая красноватого цвета. При инверсии манжета облегает эндоскоп с образованием кармана. По результатам морфологического исследования сохранились фокусы дисплазии эпителия, а так же определяли аномальное метилирование генов *MGMT* и *CDH1*.

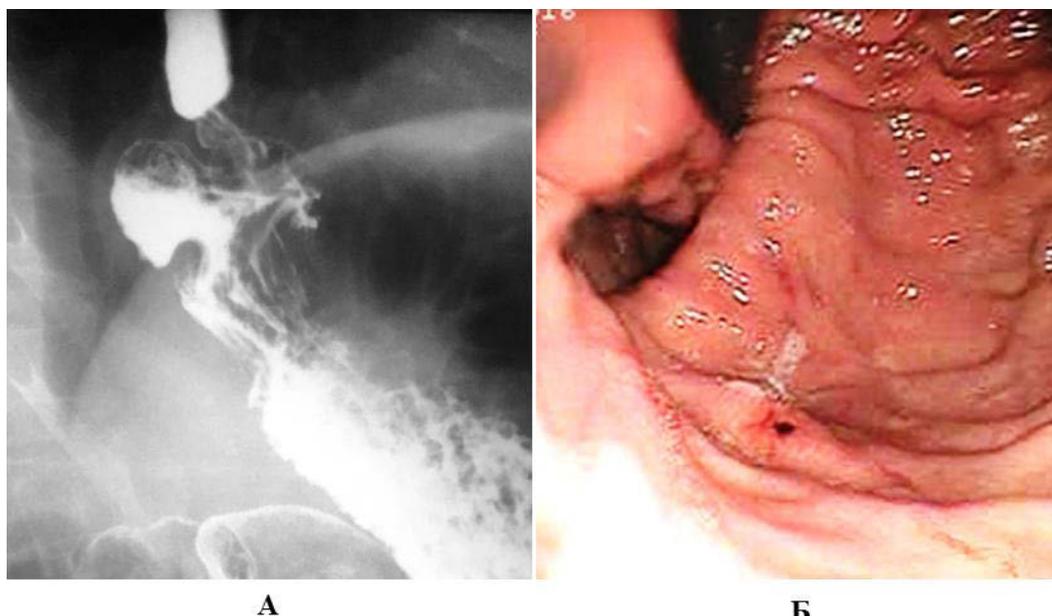


Рисунок 32. Инструментальное исследования больного П. с частичным разворотом фундопликационной манжеты спустя 3 года после операции: А – рентгенограмма; Б – эзофагогастродуоденоскопия.

Данное наблюдение можно объяснить частичным «развертыванием» манжеты вследствие прорезывания фундопликационных швов. Пациенту выполнена медикаментозная коррекция проявлений рефлюкс-эзофагита с положительным эффектом в виде регрессии дисплазии эпителия до метаплазии при гистологическом исследовании биопсийного материала, и выполнением регулярных (каждые 6 месяцев) контрольных эндоскопических исследований пищевода, в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями контроля больных пищеводом Барретта. От предложенной реконструктивной операции больной отказался в силу преклонного возраста и высокого риска развития интра-и послеоперационных осложнений на фоне тяжелого общего соматического состояния, а так же сопутствующих заболеваний.

Таким образом, контрольное рентгенологическое исследование у пациентов, перенесших антирефлюксные вмешательства, наглядно демонстрирует эффективность проведенного оперативного лечения.

В отдаленном периоде 60 пациентам проведена контрольная ЭГДС. У 50 из 60 (83,3%) больных, признаков гастроэзофагеального рефлюкса эндоскопически выявлено не было, у 4 из 60 (7,7%) наблюдали уменьшение воспалительных изменений в пищеводе, и у 6 из 60 (9%) больных сохранились признаки рефлюкс-эзофагита, прогрессии до аденокарциномы пищевода не наблюдали ни у одного пациента. По результатам опроса больных с сохранившимися эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита, после проведения хирургического лечения они не соблюдали режим питания и не придерживались диеты, отмечая при этом увеличение массы тела, что скорее всего стало причиной неадекватного функционирования антирефлюксной манжеты и как следствие, развитием воспалительных изменений слизистой пищевода.

Так же в отдаленном периоде мы не сталкивались с описанными в литературе симптомами, часто возникающими после антирефлюксных операций: дисфагия, вздутие живота, раннее насыщение, тошнота, болезненность в эпигастральной области, неспособность к отрыжке и рвоте, диарея.

В отдаленном послеоперационном периоде у 57 (95%) оперированных пациентов изучено качество жизни. С этой целью было проведено анкетирование больных до хирургического лечения и непосредственно во время контрольного обследования в стационаре.

Оценку качества жизни проводили с помощью официального модифицированного для России общего опросника SF36 (Ware J.E., 1992) и специфического опросника GSRС (Wiklund I., 1998), которые широко используются во многих зарубежных и отечественных работах и являются специфичным для гастроинтестинальной хирургии.

В опроснике **SF-36** ответы на вопросы кодируют в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому уровню качества жизни. С помощью данного опросника пациенты могут оценивать только общее состояние своего здоровья.

По результатам анализа (STATISTICA 10.0 for Windows) анкетирования, статистически достоверно ($p < 0,001$) наблюдали повышение оценки качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 (рис. 33).

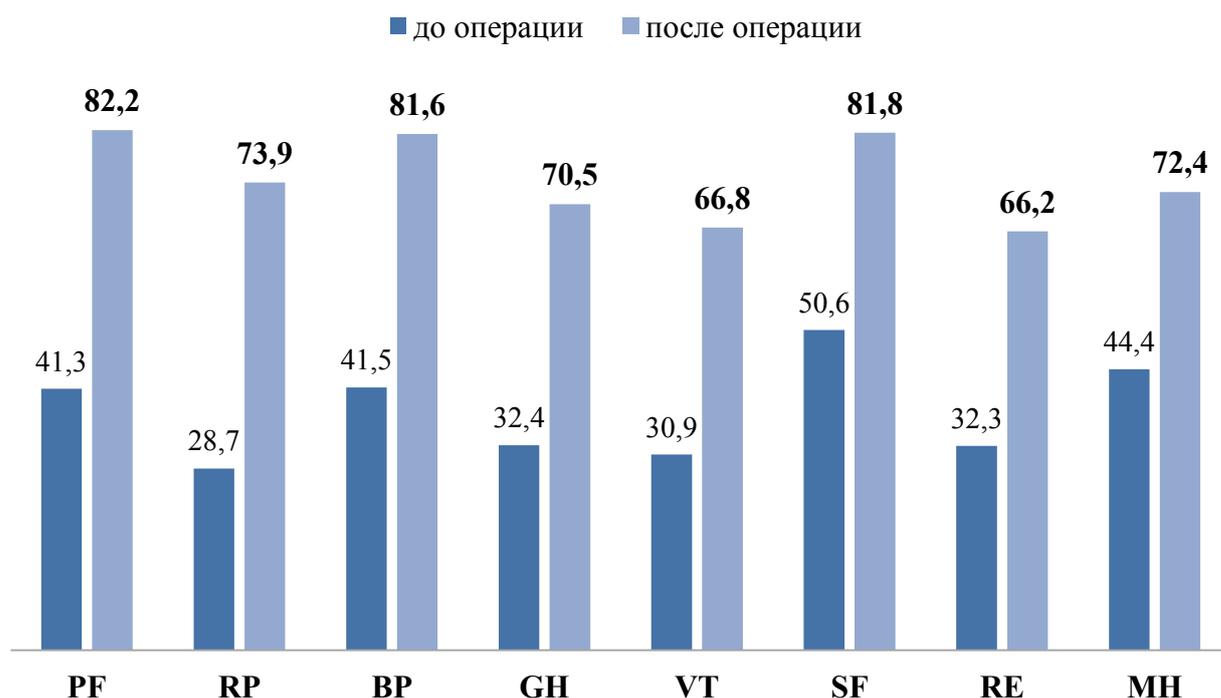


Рисунок 33. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у больных пищеводом Барретта до и после операции, $n=57$.

Так показатель физического функционирования (**PF**), определяющий возможность выполнения различных физических нагрузок - от минимальных (самообслуживание) до максимальных (занятия спортом без ограничений), возрос после проведенного лечения с 41,3 до 82,2 баллов. Ролевое функционирование (**RF**), обусловленное эмоциональным состоянием и мешающее выполнению работы или другой повседневной деятельности, увеличилось с 28,7 до 73,9 баллов. Показатель интенсивности боли (**BP**) поднялся с 41,5 до 81,6 баллов; общего состояния здоровья (**GH**) - с 32,4 до

70,5 баллов; социального функционирования (SF) - с 50,6 до 81,8 баллов, жизненной активности (VT) - с 30,9 до 66,8 баллов; психического здоровья (MH) - с 44,4 до 72,4 баллов; ролевого эмоционального функционирования (RE) - с 32,3 до 66,2 баллов.

С помощью опросника SF-36 пациенты могут оценивать только общее состояние своего здоровья, поэтому для изучения жалоб характерных для пациентов после выполненной фундопликации использовали гастроэнтерологический опросник GSRS.

В опроснике **GSRS** меньшие значения отражают лучший результат. Достоверное ($p < 0,001$) улучшение самочувствия пациентов после хирургического лечения отмечали по пяти шкалам гастроэнтерологического опросника (табл. 24).

Таблица 24

Показатели качества жизни по опроснику GSRS у больных пищеводом Барретта до и после операции, n=57.

Шкалы опросника GSRS	До операции		После операции		p
	среднее значение	статистическое отклонение	среднее значение	статистическое отклонение	
Абдоминальный болевой синдром	2,9	1,1	1,8	1,0	<0,001
Синдром гастроэзофагеального рефлюкса	4,2	1,2	1,3	0,6	<0,001
Синдром диареи	1,8	1,0	1,4	1,0	0,05
Диспептический синдром	2,9	0,9	1,7	0,9	<0,001
Обстипационный синдром	2,1	1,1	1,3	0,7	<0,001
Общий показатель гастроэнтерологической симптоматики	3,1	0,7	1,8	0,6	<0,001

Показатель синдрома гастро-эзофагеального рефлюкса, который может свидетельствовать о последующем развитии пищевода Барретта, до операции составлял 4,2 балла, а после был равен 1,3 балла, то есть, пациентов почти не беспокоила изжога, отрыжка, тошнота. Показатель абдоминального болевого синдрома после операции снизился с 2,9 до 1,8 баллов, диспептического синдрома с 2,9 до 1,7 баллов, обстипационного синдрома с 2,1 до 1,3 баллов, общей гастроэнтерологической симптоматики с 3,1 до 1,8 баллов.

Синдром диареи после операции снизился с 1,8 до 1,4 баллов ($p=0,05$), однако это никак не отразилось на общем показателе гастроэнтерологической симптоматики.

Таким образом, проведенное исследование качества жизни пациентов до оперативного вмешательства и в отдаленном послеоперационном периоде позволило получить объективную картину изменения здоровья. Так же полученные результаты позволяют оценить тактику органосохраняющего хирургического лечения больных пищеводом Барретта, основываясь не только на показателях инструментальных методов исследования, но и на субъективном восприятии пациента.

3.6 Обсуждение взаимосвязи выявленных молекулярно-генетических изменений с морфологическими изменениями слизистой пищевода и клиническими проявлениями рефлюкс-эзофагита у больных пищеводом Барретта

Полученные нами результаты хирургического лечения коррелируют с данными S.R. DeMeester и соавт., а так же D.E. Low и соавт. которые при эндоскопическом контроле после выполнения антирефлюксных операций отмечали регрессию кишечной метаплазии у 73% и 71 % больных соответственно [39, 77]. Oelschlager и соавт. в 2003 году сообщили о полном отсутствии метаплазии после хирургического лечения у 30 из 54 больных с короткими сегментами ПБ [93]. В том же году Csendes и соавт. доложили о полной регрессии кишечной метаплазии у 61% пациентов в течение 49

месяцев после антирефлюксной операции. В 2011 году Ashraf A. Mohamed и соавт. Опубликовали исследование, в котором они наблюдали регрессию воспалительных изменений слизистой пищевода у 77,8% больных с дисплазией низкой степени после антирефлюксной операции [16].

Опубликованные в 2011 году результаты полногеномных исследования профилей метилирования ДНК при ПБ и АК пищевода показали значительные различия в профилях метилирования этих процессов, а также позволили идентифицировать десятки генов, метилирование которых различается при этих состояниях [67]. Однако, чтобы собрать метилированные гены в системы, которые можно использовать в практической медицине необходимо проводить их исследование на различных выборках больных с получением статистически значимых ассоциаций. Гены, используемые нами в системе, характеризуются высокой частотой метилирования и клинически значимыми ассоциациями.

Исследователи определяли метилирование 9 генов (*APC*, *CDKN2A*, *ID4*, *MGMT*, *RBP1*, *RUNX3*, *SFRP1*, *TIMP3* и *TMEFF2*) в образцах пациентов с ПБ, АК пищевода и нормальном эпителии установили, что частота метилирования для *CDKN2A* и *RUNX3* была значительно выше для АК по сравнению с образцами пациентов с ПБ [116]. В нашем исследовании, мы не стремились определить частоты метилирования отдельных генов, а использовали все гены в панели, чтобы сделать различия более достоверными.

Zhe Jin et al. 2009 в двойном-слепом мультицентровом исследовании изучили аномальное метилирование панели генов (*p16*, *RUNX3*, *HPPI*, *NELL1*, *TAC1*, *SST*, *AKAP12* и *CDH13*) в 195 образцах биопсий эпителия пищевода у больных пищеводом Барретта, с целью использования данных маркеров для оценки риска прогрессии заболевания [143]. Было показано, что метилирование генов *HPPI*, *p16* и *RUNX3* выявляется достоверно чаще при прогрессировании ПБ до дисплазии высокой степени и АК пищевода, ($p = 0.0025$, 0.0066 и 0.0002 соответственно) в сравнении с остальными 5

маркерами из исследованной панели. Использование всей панели из 8 генов позволило выявить более 50% больных ПБ с прогрессией до дисплазии высокой степени и АК пищевода, которые не смогли выявить на столь раннем этапе диагностики без применения биомаркеров. Специфичность панели по данным авторов достигала 90%, а чувствительность достигала 50%. Специфичность предложенной и исследованной нами панели генетических маркеров (*MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*) составила 60%, а чувствительность 86%. При этом, в нашем исследовании мы тестировали результаты проведенной антирефлюксной операции и соотносили его с показаниями эндоскопического исследования.

Исследование аналогичное выполненному нами представлено в работе Timmer MR. et al., авторы исследовали систему маркеров, в которую входили структурные изменения локусов 8q24 (*MYC*), 9p21 (*CDKN2A/p16*), 17q12 (*erbB2/HER-2 / Neu*), и 20q13.2 (*ZNF217*), в материале полученном от 181 пациентов с ПБ, у которых проводилось консервативное лечение с применением эндоскопической резекции слизистой в сочетании с медикаментозной терапией [128]. Авторы наблюдали полную регрессию изменений слизистой у 72% больных и прогрессию у 16% пациентов. Изменения копийности исследуемых локусов изучаемой панели, что аналогично группе мет⁺ в нашем исследовании, авторы наблюдали у 88 из 181 (44%) больных. В результате авторы полагают, что нарушение копийности генов, входящих в их систему, связано с негативной реакцией на проведенное лечение, и что систему можно использовать в качестве дополнения к стандартному гистологическому исследованию при мониторинге пациентов после проведения лечения пациентов ПБ с помощью эндоскопической резекции слизистой в сочетании с медикаментозной терапией.

В нашей работе у 4 из 60 (6%) больных (3 мужчины и 1 женщина) аномальное метилирование в нормальном эпителии наблюдали до и после операции. При этом в измененном эпителии до операции у 2 наблюдали

аномальное метилирование, а у 2 нет. До операции все 4 пациента страдали эрозивным рефлюкс-эзофагитом на фоне кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (в 1 наблюдение грыжа была рецидивной после перенесенной ранее лапароскопической фундопликации по Ниссену) и укорочения пищевода II степени. После хирургического вмешательства у всех 4 больных в той или иной степени отмечали регрессию воспалительных изменений в пищеводе. У 1/4 пациента данной группы после операции в измененном эпителии было выявлено отсутствовавшее ранее метилирование гена *MGMT*. Интересно отметить, что у этого же больного в неизменном эпителии до и после лечения наблюдали метилирование того же гена, что может быть подтверждением теории развития пищевода Барретта вследствие генетических нарушений с последующим изменением трансдифференцировки по кишечному типу стволовых клеток базального слоя эпителия пищевода.

Анамнез клинических проявлений рефлюкс-эзофагита (отрыжка, изжога) среди этих больных составил в среднем более 10 лет, а средний возраст 32 года, со слов пациентов их близкие родственники также страдали изжогой. Относительно молодой возраст пациентов, длительный анамнез клинической симптоматики, не характерный для ПБ, отягощенный наследственный анамнез, а так же наличие аномального метилирования в неизменном эпителии, могут являться подтверждением наследственной генетической предрасположенности к заболеванию пищеводом Барретта, а также рассматриваться в качестве фактора негативного прогноза [107].

Заслуживает внимания факт, что у всех 5 больных с сохранившимися до и после операции аномальным метилированием генетической панели и дисплазией эпителия пищевода до операции наблюдали аномальное метилирование генов *RUNX3* и *MGMT*. После операции метилирование *RUNX3* сохранилось у 2/5(40%), а *MGMT* 5/5(100%) пациентов данной группы. Исходя из приведенных данных, можно предположить, что аномальное метилирование генов *RUNX3* и *MGMT* являются менее

благоприятными с точки зрения прогноза и более специфичными для дисплазии эпителия.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак пищевода занимает шестое место в мировой статистике смертей от онкологических заболеваний, и располагается на восьмой позиции среди наиболее распространенных видов рака [101]. В течение последних трех десятилетий существенно изменялся «гистологический портрет» рака пищевода, произошло снижение заболеваемости плоскоклеточным раком, на фоне возросшей в 6 раз частоты аденокарциномы пищевода [61]. Диагностика аденокарциномы пищевода зачастую осуществляется на поздних стадиях, в результате чего пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 15% [130].

Известно, что пищевод Барретта является предшественником аденокарциномы пищевода, увеличивая риск ее развития в 30-125 раз [136]. В основе развития ПБ лежат процессы метаплазии эпителия пищевода, при которых под действием различных факторов, нормальный плоскоклеточный эпителий замещается цилиндрическим эпителием кишечного типа, затем пищевод Барретта прогрессирует в стадию дисплазии и до аденокарциномы пищевода [135].

Диагноз пищевода Барретта устанавливают в случае обнаружения видимых при эндоскопическом исследовании сегментов кишечной метаплазии в пищеводе и обнаружении бокаловидных клеток при гистологическом исследовании биопсийного материала [83].

Метаплазия является защитной реакцией эпителия при хроническом воспалении, возникающем вследствие рефлюкс-эзофагита, которым страдает до 62% населения развитых стран [129]. Основной причиной рефлюкс-эзофагита является патологический заброс кислот желудочного сока и желчи

в пищевод, в результате нарушения клапанного механизма кардиального отдела желудка [7].

Онкологический потенциал эпителия Барретта увеличивается по мере нарастания тяжести морфологических изменений в слизистой пищевода (метаплазия, дисплазия низкой степени, дисплазия высокой степени) [119]. В настоящее время стратегия ведения больных пищеводом Барретта сводится к консервативному лечению с выполнением контрольной эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсии для патолого-морфологического исследования каждые 6 месяцев [52]. По результатам современных мета-анализов риск развития рака у пациентов с пищеводом Барретта с каждым годом увеличивается на 0,6%, а уровень прогрессии до точки невозврата – дисплазии высокой степени или аденокарциномы составляет 1% в год [112]. Несмотря на кажущийся незначительным риск онкологической прогрессии, частота выявления ПБ при эндоскопическом исследовании может достигать 32%, а при аутопсии, составляет 376 человек на 100 000 населения [30]. Выявление дисплазии высокой степени, в настоящее время, является показанием к экстирпации пищевода, и в 30% наблюдений экстирпацию пищевода выполняют больным по поводу предракового состояния, возможно не прошедших точку невозврата на пути к аденокарциноме пищевода [120]. Экстирпация пищевода является технически сложной и травматичной операцией, выполняемой сразу в нескольких анатомических областях, при которой послеоперационная летальность иногда достигает от 7,5 до 14,5% [24].

Несмотря на широкое внедрение малоинвазивных эндоскопических методик резекции и абляции очагов пищевода Барретта, при их использовании нередко наблюдают рецидив заболевания. Так же на сегодня нет достоверных результатов эффективности их применения в отдаленном периоде [120], а прогноз выживаемости среди пациентов с аденокарциномой пищевода остается неутешительным [37]. Применению, казалось бы более щадящих, интралюминальных методик сопутствует ряд осложнений, таких

как формирование стриктур пищевода, кровотечения, перфораций, боли за грудиной, лихорадки и боли при глотании, поэтому в настоящее время их нельзя рассматривать в качестве стандарта лечения [46, 109].

В свете недостаточной эффективности эндоскопических методов лечения пищевода Барретта и большим, как правило инвалидизирующим объемом вмешательства при экстирпации пищевода, в настоящее время остро обсуждается проблема правомочности выполнения органосохраняющих антирефлюксных операций для предотвращения малигнизации эпителия пищевода у данной категории больных [42].

Традиционно, эффективность выполненной антирефлюксной операции оценивают по изменениям слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании, и наличию патологического гастроэзофагеального рефлюкса при рентгенографии с контрастным веществом, результаты которых надежно позволяют выявлять органические изменения пищевода, и являются не менее информативными для объективизации патологического рефлюкса, чем [данные рН](#) и [импедансометрии](#). Клиническая практика показывает, что оценка риска дальнейшей прогрессии пищевода Барретта, только на основании эндоскопического контроля с взятием полипозиционной биопсии для гистологического исследования, позволяет лишь констатировать наличие или отсутствие морфологических изменений слизистой, но не обеспечивает возможности прогнозировать дальнейшее течение заболевания [118]. В связи с этим в настоящее время многочисленные работы посвящены молекулярно-генетическим изменениям, происходящим в ходе прогрессии пищевода Барретта в аденокарциному пищевода [32]. Исследователи неоднократно обсуждали важность молекулярно-генетических маркеров для оценки риска онкологической прогрессии при пищеводе Барретта, обозначив их изучение в качестве приоритетного направления молекулярной и клинической онкологии [48].

Антирефлюксная хирургия, при условии создания эффективной антирефлюксной манжеты, играет значимую роль в лечении пациентов с

пищеводом Барретта [95]. Хирургическое лечение больных пищеводом Барретта более эффективно устраняет заброс желудочного сока и солей желчных кислот в пищевод, чем терапия ингибиторами протонной помпы, которые не в состоянии воздействовать на более канцерогенный желчный компонент рефлюкса [17]. Более того, результаты некоторых исследований доказывают, что проведение антирефлюксной операции гораздо предпочтительнее консервативной терапии, так как она с высокой вероятностью предотвращает метапластическую прогрессию в слизистой при ПБ, а следовательно и последующую малигнизацию [79].

Даже при сильном укорочении пищевода, в случае миграции в заднее средостение, правильно сформированная манжета с не меньшим эффектом будет обеспечивать свои антирефлюксные свойства [3]. Так же доказано, что антирефлюксная операция, с созданием адекватно функционирующей манжеты, приводит к регрессии дисплазии низкой степени [31]. Как показывают результаты исследований, аномальная экспрессия генов, наблюдаемая в эпителии Барретта, возвращается к норме после выполнения антирефлюксных хирургических вмешательств, подтверждая возможность регенерации эпителия и правомочность выполнения органосохраняющих операций при дисплазии низкой степени [79, 94].

Несмотря на многолетние исследования и множество предложенных способов антирефлюксных вмешательств (Nissen, Toupet, Hill, Dor, Belsey-MarkIV и т.д.) на сегодня нет «золотого стандарта» операции. Выполняемые авторами операции далеко не всегда оказываются эффективными. Так по различным данным в 30% наблюдений после хирургического лечения больные отмечают рецидив клинических проявлений рефлюкс-эзофагита, которые приходится купировать возвращением к регулярному приему ингибиторов протонной помпы [111]. К сожалению, вследствие технических особенностей предлагаемых авторами вариантов фундопликации (отсутствие дополнительных швов фиксации к пищеводу или неполное и несимметричное оборачивание манжеты вокруг пищевода), зачастую в

послеоперационном периоде развиваются такие осложнения как гиперфункция манжеты, полное или частичное ее разрушение, миграция в грудную полость или соскальзывание с развитием "телескопического" эффекта. Так у 30-66% больных после хирургического вмешательства вновь возникают симптомы рефлюкс-эзофагита или дисфагия, а порядка 10-20% больных подвергаются повторным антирефлюксным операциям [Becher A., 2008]. Поэтому, сделанные на основании результатов этих операций, выводы о продолжающейся послеоперационной прогрессии онкологической трансформации эпителия Барретта вряд ли можно считать достоверными. Формирование эффективной, адекватно функционирующей как в брюшной, так и в грудной полости антирефлюксной манжеты является главной задачей хирургического лечения.

Для хирурга крайне важной является проблема возможности расчёта риска онкологической прогрессии на дооперационном этапе, чтобы выбрать наиболее адекватный, с учетом возможности дальнейшего развития заболевания, и эффективный для конкретного больного, с точки зрения функциональных результатов, объем хирургического вмешательства. Развитие современных генетических технологий обеспечило прогресс в исследованиях специфической экспрессии генов при АК пищевода и ПБ, позволив выявить специфичные наборы молекулярных маркеров, которые можно использовать в качестве панели для диагностики и прогноза заболеваний, и могут стать незаменимыми помощниками для практикующих хирургов.

В работе нами проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 94 пациентов находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко в период с 2013 г. по 2016 г. Из них 60 больных рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта и 34 пациента с аденокарциномой пищевода. Больным рефлюкс-эзофагитом осложненным пищеводом Барретта выполняли антирефлюксные операции (фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова или клапанную

гастропликацию, так же модифицированную) в зависимости от степени укорочения пищевода. Пациентам с аденокарциномой пищевода - экстирпацию пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой и лимфаденэктомией, выбор хирургического доступа (трансабдоминального или трансторакального) зависел от локализации опухоли и ее распространенности.

На дооперационном этапе мы оценивали характер морфологических и молекулярно-генетических изменений у больных пищеводом Барретта в зависимости от степени укорочения пищевода, вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, длительности анамнеза и тяжести рефлюкс-эзофагита. В раннем послеоперационном периоде у пациентов с пищеводом Барретта проводили оценку антирефлюксных оперативных вмешательств с учетом типичных хирургических осложнений. Эффективность функционирования сформированной антирефлюксной манжеты в отдаленном периоде оценивали основываясь на результатах эзофагогастродуоденоскопии, рентгенологического исследования пищевода, желудка и 12-ти перстной кишки с сульфатом бария, а так же по наличию или отсутствию клинических проявлений заболевания и анализа качества жизни пациентов при помощи анкетирования в сроки от 6 до 54 месяцев после проведенного хирургического вмешательства.

Помимо инструментального и морфологического контроля, а так же оценки клинических проявлений заболевания, правомочность применения органосохраняющих операций у больных пищеводом Барретта подтверждали проведением молекулярно-генетического анализа образцов измененного и неизмененного эпителия пищевода полученных при четырех-квadrантной биопсии в ходе эндоскопического исследования до и после операции. Исходя из результатов современных исследований, нами была предложена панель, включающая наиболее специфичные и чувствительные при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта гены *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*. Пациенты у которых определяли

аномального метилирование хотя бы одного гена из предложенной системы, составили группу мет⁺, больные без метилирования вошли в группу мет⁻.

С целью повышения достоверности, дополнительно в исследование включили группу из 34 пациентов с аденокарциномой пищевода, при анализе лечения которых, наряду с учетом общепринятых критериев оценки хирургических вмешательств и онкологического радикализма, изучили аномальное метилирование, предложенной нами панели молекулярно-генетических маркеров в образцах нормального эпителия и опухолевой ткани в операционном материале. Основываясь на полученных данных об аномальном метилировании предложенной панели генов у 65% больных аденокарциномой пищевода, подтвердили правомочность и эффективность ее использования для контроля адекватности хирургического лечения больных пищеводом Барретта с точки зрения прогнозирования риска онкологической прогрессии.

Среди больных аденокарциномой пищевода преобладали пациенты стадии IIВ (12 из 34(35%)), IIС (9 из 34(26%)) и IV (8 из 34(24%)) стадии TNM 2009.

У 6 из 34 (18%) больных опухоль располагалась в среднегрудном отделе пищевода: в 4 из 6 наблюдениях аденокарцинома развивалась на фоне кардиофундальной грыжи ПОД, а у 2 из 6 пациентов выявили кардиальную грыжу ПОД с укорочением пищевода более 5 см. У всех 6 из 6 больных при рентгенологическом исследовании с контрастным веществом диагностировали высокий рефлюкс. Статистически значимой взаимосвязи между стадией рака пищевода, локализацией опухоли и степенью ее дифференцировки выявить не удалось ($p>0,05$).

С учетом локализации опухоли в нижнегрудном отделе пищевода в 82% наблюдений, операцией выбора была трансхиатальная экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой и лимфаденэктомией 2S. Исходя из многолетнего опыта операций проведенных нами в РНЦХ им. Б.В. Петровского отказ от трансторакального

доступа к пищеводу сопровождается уменьшением продолжительности операции и снижением частоты плевро-легочных осложнений в 3,2 раза [Черноусов А.Ф. и др. 1981, 1990], что значительно способствует ускорению и более гладкому течению послеоперационного периода.

Развитие послеоперационных осложнений отмечено у 6 из 34 (18%) больных в раннем послеоперационном периоде, среди них один летальный исход. У 3 из 34 (8%) больных с диагностированной на дооперационном этапе хронической некоррегированной обструктивной болезнью легких и локализацией опухоли в среднегрудном отделе пищевода, перенесших экстирпацию пищевода из торакоабдоменocerвикального доступа, в раннем послеоперационном периоде развилась прогрессирующая дыхательная недостаточность ($SpO_2 < 94\%$) для коррекции которой потребовалось выполнение пункционной трахеостомии и продленной искусственной вентиляции легких. У 3 из 34 (8%) пациентов диагностировали микронесостоятельность эзофагогастроанастомоза. При первом появлении ранних признаков несостоятельности, а именно «гнусавости» голоса и крепитации на шее, сразу же осуществляли ревизию колотомной раны, с частичным снятием швов и разведением краев, с целью обеспечения адекватного дренирования. Следует отметить, что формирование пищеводно-желудочного анастомоза на шее с обязательной фиксацией трансплантата к предпозвоночной фасции является принципиальным моментом операции, так как в случае развития несостоятельности анастомоза, исключается возможность затека содержимого желудка и пищевода в полость заднего средостения с последующим развитием жизнеугрожающих осложнений, вплоть до летального исхода. На 10-11 сутки после обнаружения микронесостоятельности, при контрольном рентгенологическом исследовании затеков контрастного вещества за пределы пищевода и желудочного трансплантата не выявили.

Период наблюдения данной группы пациентов составил 5 лет (± 10 месяцев). Пятилетняя выживаемость не превысила 17%, что аналогично данным мировой литературы [130].

В образцах ткани аденокарциномы пищевода аномальное метилирование предложенной панели молекулярно-генетических маркеров наблюдали у 22 из 34 (65%) больных.

Наиболее часто аномальное метилирование изучаемой системы генов определяли среди больных III стадии и IV стадии рака пищевода, преимущественно у пациентов с низкодифференцированной (11 из 22 (50%)) и умереннодифференцированной (9 из 22 (41%)) аденокарциномой пищевода.

В исследовании нами статистически достоверно была выявлена тенденция к возрастанию частоты метилирования генетических маркеров по мере увеличения стадии опухолевого процесса от IA и IIA до III и IV ($p=0,0084$). Корреляция частоты аномального метилирования молекулярно-генетических маркеров при увеличении стадии аденокарциномы пищевода, согласуется с данными о накоплении генетических и эпигенетических повреждений с ростом и прогрессией опухоли [48].

Всем 60 из 60 (100%) больным пищеводом Барретта провели оперативное лечение в объеме фундопликации в модификации А.Ф. Черноусова или клапанной гастропликации, которые выполняли как из традиционного, так и лапароскопического доступа. Выбор оперативной тактики зависел от степени укорочения пищевода, вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и наличия операций на брюшной полости в анамнезе больного. По мере освоения методики и накопления опыта выполнения антирефлюксных вмешательств из лапароскопического доступа, значительно сократился ряд противопоказаний к его использованию. В настоящее время производим вмешательства из лапаротомии только при наличии множественных операций на брюшной полости в анамнезе и сопутствующих сердечно-легочных заболеваний исключающих возможность наложения

карбокситонеума, даже с минимальным повышением внутрибрюшного давления.

Среди больных пищеводом Барретта хирургическое вмешательство из лапаротомного доступа было проведено 27 из 60 (45%) больным. У 8 из 27 (29%) пациентов рентгенологически диагностировали укорочение пищевода I степени (не более 4 см) и выполнили фундопликацию в модификации А.Ф. Черноусова, а у 19 из 27 (71%) с укорочением пищевода II степени (4 см и более) провели клапанную гастропликацию в нашей модификации.

Развитие послеоперационных осложнений отмечено у 5 из 27 (16%) больных в раннем послеоперационном периоде. Следует отметить, что преобладали экстраабдоминальные осложнения, обусловленные наличием у пациентов хронических конкурирующих заболеваний, не связанные напрямую с проведенным оперативным лечением.

Хирургическое вмешательство лапароскопическим доступом было проведено 33 из 60 (55%) больным. В соответствии с выявленной степенью укорочения пищевода, а так же видом грыжи пищеводного отверстия диафрагмы фундопликация в модификации А.Ф. Черноусова была произведена 24 из 33 (73%), а клапанная гастропликация 9 из 33 (27%) пациентам. При этом у 5 из 33 (15%) больных которым выполнили лапароскопическую клапанную гастропликацию диагностировали кардиофундальную грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, а у 4 из 33 (12%) кардиальную с укорочением пищевода II степени. У 2 из 33 (6%) больных оперированных лапароскопически и у 6 из 27 (22%) из традиционного доступа с кардиофундальной грыжей ПОД интраоперационно диагностировали общее пищеводно-аортальное окно, что потребовало выполнения задней крурорафии. Развитие послеоперационных осложнений клинически отмечено у 2 из 33 (6%) больных в раннем послеоперационном периоде. Стоит отметить, что вследствие малоинвазивности вмешательства у группы больных, оперированных лапароскопически, не было диагностировано послеоперационных осложнений, свойственных для

операций, выполняемых из открытого доступа (нагноение лапаротомной раны, эвентрация, болевой синдром).

Вне зависимости от выбранного хирургического доступа – открытого или лапароскопического, у 57 из 60 (95%) больных были получены хорошие непосредственные результаты формирования адекватной антирефлюксной манжеты.

При эндоскопическом исследовании пищевода до операции у 40 из 60 (66%) больных диагностировали эрозивный рефлюкс-эзофагит, у 11 из 60 (18%) рефлюкс-эзофагит средней степени тяжести и у 9 из 60 (16%) – язву пищевода. При этом у всех 9 пациентов с язвой пищевода наблюдали аномальное метилирование панели генетических маркеров на фоне дисплазии эпителия.

До операции метаплазию эпителия пищевода при гистологическом исследовании биопсийного материала полученного при эзофагогастродуоденоскопии выявили у 32 из 60 (53%) больных, а дисплазию у 28 из 60 (47%).

Аномальное метилирование исследуемой панели генов выявили у 36 из 60 (60%) больных пищеводом Барретта, достоверно чаще ($p=0,0358$) среди пациентов с дисплазией 21 из 28 (75%), чем с метаплазией эпителия 15 из 32 (47%). До операции метилирование в измененном эпителии выявляли достоверно чаще 31 из 60 (52%), по сравнению с неизменным 5 из 60 (8%), ($p<0,0001$).

Длинные сегменты (более 3 см) пищевода Барретта, которые общепринято обладают большим канцерогенным потенциалом, до хирургического лечения выявляли у 18 из 60 (30%), а короткие (менее 3 см) – у 42 из 60 (70%) больных.

Достоверно чаще ($p=0,0004$) аномальное метилирование наблюдали в длинных сегментах ПБ (17 из 18 (95%)), по сравнению с короткими (19 из 42(45%)). При этом в 16 из 18 (88%) наблюдениях в длинных сегментах пищевода Барретта диагностировали дисплазию слизистой, что лишний раз

подтверждает мировые данные о прогрессии ПБ до аденокарциномы пищевода именно при обнаружении длинных сегментов.

Важно отметить, что среди больных с так называемой триадой 6 из 60(10%) Saint, то есть сочетания грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, желчнокаменной болезни и дивертикулеза кишечника, а так же при сочетании атрофического гастрита, бульбита и/или язвы 12-ти перстной кишки, достоверно чаще наблюдали аномальное метилирование генов ($p=0,0181$).

После проведенного хирургического лечения достоверно уменьшилось количество больных с метаплазией и дисплазией эпителия пищевода ($p<0,0001$), что подтверждает эффективность выполнения органосохраняющих вмешательств при ПБ, при условии создания адекватно функционирующей антирефлюксной манжеты.

После выполнения антирефлюксных операций наблюдали статистически значимое ($p=0,0024$) снижение метилирования в измененном эпителии, что доказывает положительное воздействия хирургического лечения на пациента за счет устранения фактора хронического воспаления в виде патологического пищеводного рефлюкса, что отражают молекулярно-генетические процессы происходящие в эпителии пищевода. Однако, по сравнению с аномальным метилированием в неизмененном, в измененном эпителии пищевода частота метилирования осталась выше ($p=0,00194$), как и была до операция. Таким образом, достоверно показано, что в морфологически измененной, в результате длительно текущего воспалительного процесса, слизистой оболочке пищевода, происходит накопление генетических изменений, являющихся звеньями канцерогенеза.

После проведенного оперативного лечения при контрольном эндоскопическом исследовании наблюдали уменьшение количества длинных (более 3 см) с 18 до 6 и коротких (менее 3 см) с 42 до 12 сегментов пищевода Барретта ($p<0,05$).

Подобное перераспределение частоты аномального метилирования генов обусловлено преимущественно полной регрессией длинных и коротких сегментов пищевода Барретта после лечения. Более того мы наблюдали уменьшение протяженности (до 3 см и менее) длинных сегментов пищевода Барретта, то есть до коротких сегментов, но при этом в них сохранялось аномальное метилирование. Таким образом, мы наблюдали регрессию протяженности и морфологических изменений в участках измененного эпителия, после выполнения адекватных антирефлюксных операций.

Даже в случае сохранения аномального метилирования в измененном эпителии, мы считали что получен положительный результат от лечения, так как генетические нарушения появляются раньше морфологических проявлений заболевания, и могут сохраняться в течение длительного времени после исчезновения воспалительных изменений слизистой, при этом не накапливаясь и не вызывая дальнейшей прогрессии пищевода Барретта.

В отдаленном периоде 60 из 60 (100%) пациентам выполнили контрольное эндоскопическое и рентгенологическое исследование пищевода, желудка и двенадцати перстной кишки. При изучении полученных результатов у 59 из 60 (95%) больных признаков гастроэзофагеального рефлюкса выявлено не было. Оценивая клинические признаки пищевода Барретта, аналогичные проявлениям рефлюкс-эзофагита, мы не сталкивались с описанными в литературе симптомами, часто возникающими после антирефлюксных операций: дисфагией, вздутием живота, тошнотой, болезненностью в эпигастральной области, неспособностью к отрыжке и рвоте, диареей.

Для объективной оценки эффективности выполненных антирефлюксных операций в отдаленном послеоперационном периоде, с учетом клинических проявлений заболевания, у 57 (95%) оперированных пациентов изучили качество жизни. С этой целью было проведено анкетирование больных до хирургического лечения и непосредственно во время контрольного обследования в стационаре, с помощью официального

модифицированного для России общего опросника SF36 (Ware J.E., 1992) и специфического опросника GSRS (Wiklund I., 1998).

По результатам анализа (STATISTICA 10.0 for Windows) анкетирования, статистически достоверно ($p < 0,001$) наблюдали повышение оценки качества жизни по всем шкалам опросника SF-36. В опроснике GSRS меньшие значения отражают лучший результат. Достоверное ($p < 0,001$) улучшение самочувствия пациентов после хирургического лечения отмечали основываясь на данных о снижении числа баллов по пяти из шести шкалам гастроэнтерологического опросника - шкале показателя синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, абдоминального болевого синдрома, диспептического синдрома, обстипационного синдрома и шкале оценки общей гастроэнтерологической симптоматики. Результаты свидетельствующие о улучшении качества жизни и регрессии симптомов рефлюкс-эзофагита подтверждают правомочность выбранной тактики хирургического лечения, и подкрепляют положительные данные контрольного инструментального обследования больных.

С учетом специфики выполненной работы, результат от проведенного хирургического лечения больным пищеводом Барретта, считали отличным в случае полного исчезновения воспалительных изменений пищевода или регрессии дисплазии эпителия до метаплазии при гистологическом исследовании образцов ткани пищевода полученных при контрольном эндоскопическом исследовании, а так же при исчезновении аномального метилирования или уменьшении количества аномально метилированных генов по результатам молекулярно-генетического анализа. Считается, что больные ПБ могут нормально существовать с измененной слизистой пищевода, при условии, что в ней не происходят морфологические и генетические процессы, ведущие к формированию рака [42], в случае отсутствия прогрессии морфологических и генетических нарушений, результат лечения считали хорошим. При увеличении генов с аномальным метилированием и/или нарастании воспалительных изменений слизистой

пищевода результат расценивался как удовлетворительный, в случае развития аденокарциномы пищевода – неудовлетворительный.

При контрольном эндоскопическом исследовании с взятием биопсии и последующим гистологическим исследованием в сроки от 6 месяцев до 5 лет ни у одного больного не была выявлена аденокарцинома пищевода. После проведенного хирургического лечения отсутствие аномального метилирования и регрессию воспалительных изменений наблюдали у 45 из 60 (75%) больных, у 4 из 60 (6,65%) отмечали уменьшение аномального метилирования на фоне сохранения воспалительных изменений, и у 1 (1,65%) сохранение аномального метилирования при регрессии дисплазии эпителия до метаплазии. Таким образом, в соответствии с установленными критериями в 50 из 60 (83,3%) наблюдениях был получен отличный результат, в 9 из 60 (15%) результат был хорошим, и в 1 из 60 (1,6%) результат был удовлетворительным.

Специфичность предложенной и исследованной нами панели генетических маркеров (*MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*) составила 60%, а чувствительность 86%. Таким образом, у больных группы мет+ вероятность прогрессии заболевания почти в 10 раз выше (OR=9,559). При этом, в нашем исследовании мы тестировали результаты проведенной антирефлюксной операции и соотносили его с показаниями эндоскопического исследования.

Снижение частоты аномального метилирования после выполнения антирефлюксных операций, доказывает высокий потенциал к регенерации слизистой пищевода при устранении основных патогенетических факторов агрессии, что оправдывает правомочность и целесообразность хирургического лечения данной категории больных. Нами показано, что формируемая нами антирефлюксная манжета эффективно предотвращает патологический рефлюкс, за счет чего улучшается состояние слизистой пищевода, однако, в оставшихся без регрессии случаях происходит значительное увеличение частоты аномального метилирования исследуемой

панели генов. Это доказывает, что аномальное метилирование системы генов связано с худшим ответом на проведенное лечение. Такое перераспределение частоты метилирования генов можно объяснить тем, что после операции аномальное метилирование генов остается у пациентов с более тяжелыми изменениями и потенциально склонными к дальнейшей прогрессии. У таких пациентов не происходит нормализации слизистой пищевода за время наблюдения и им требуется дополнительный мониторинг для контроля дальнейшего лечения до полного выздоровления или для контроля возможной прогрессии ПБ в АК пищевода. Кроме того, наша система позволила выявить пациентов с метилированием в пограничной нормальной ткани, которое не всегда нормализуется с проведением антирефлюксного лечения. Так по результатам контрольного рентгенологического исследования, был выявлен больной с неэффективно функционирующей антирефлюксной манжетой, у которого при молекулярно-генетическом анализе образцов слизистой пищевода, диагностировали признаки прогрессии заболевания. Это наблюдение является обратным примером, важности выполнения технически обоснованных физиологией и анатомией гастроэзофагеальной области, и адекватных с точки зрения функциональных результатов антирефлюксных операций. Подобные пациенты требуют обязательного тщательного мониторинга после лечения.

Анализируя полученные результаты можно предположить, что использование предложенной нами системы молекулярно-генетических маркеров у больных пищеводом Барретта позволит на раннем этапе диагностировать, начать адекватное лечение и осуществлять мониторинг данной группы пациентов, с целью формирования группы риска развития АК пищевода, что, несомненно, требует внедрения данной панели в клиническую практику.

Проведенное исследование доказало, что выполняемые антирефлюксные операции позволяют исключить патологический пищеводный рефлюкс, создавая тем самым условия для регрессии очагов

метаплазии и дисплазии Барретта, препятствуя естественному природному течению заболевания, в том числе, и на генетическом уровне, исключают возможность прогрессии эпителия в аденокарциному пищевода. Так же, что является крайне важным для больного, оперативное лечение устраняет симптомы рефлюкс-эзофагита, освобождает пациентов от ежедневного приема антисекреторных и гастропротективных препаратов, тем самым повышая их качество жизни.

На основании полученных нами результатов можно утверждать, что в результате выполнения органосохраняющей антирефлюксной хирургии можно снизить риск онкологической прогрессии в пищеводе Барретта.

Выводы:

1. Выполняемые нами антирефлюксные операции, в соответствии со степенью укорочения пищевода, эффективны у больных с ПБ с точки зрения коррекции патологического гастроэзофагеального рефлюкса вне зависимости от хирургического доступа, что в отдаленном периоде подтверждается объективными данными инструментального обследования и достоверным улучшением качества жизни пациентов.
2. Показано, что выполнение антирефлюксных операций у больных пищеводом Барретта лапароскопическим доступом, вне зависимости от степени укорочения пищевода и вида грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, снижает количество послеоперационных осложнений и приводит к ускорению реабилитации в послеоперационном периоде.
3. Изучена динамика молекулярно-генетических изменений в слизистой пищевода у пациентов с ПБ до и после антирефлюксных операций. Определено достоверное снижение частоты аномального метилирования генов у пациентов после адекватной антирефлюксной операции ($p=0,0024$). Достоверного различия в частотах метилирования генов у пациентов с ПБ и АК пищевода не выявлено.

4. Для оценки эффективности оперативного лечения пациентов с ПБ сформирована и апробирована панель молекулярно-генетических маркеров, которая включает определение аномального метилирования генов *MGMT*, *CDH1*, *p16/CDKN2A*, *DAPK*, *RAR-β* и *RUNX3*.
5. Специфичность предложенной панели генетических маркеров составила 60%, а чувствительность 86%, среди пациентов с аномальным метилированием панели молекулярных маркеров вероятность прогрессии пищевода Барретта почти в 10 раз выше (OR=9,559) по сравнению с больными без аномального метилирования, что доказывает ее прогностическую ценность.
6. У больных пищеводом Барретта без доказанной дисплазии эпителия высокой степени, вне зависимости от степени укорочения пищевода, правомочны органосохраняющие антирефлюксные операции, которые позволяют за счет устранения патологического рефлюкса вызывать регрессию эпителия Барретта, что подтверждается не только при эндоскопическом исследовании, но и молекулярно-генетическом уровне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с пищеводом Барретта при отсутствии морфологических признаков дисплазии высокой степени можно выполнять (показаны?) органосохраняющие антирефлюксные операции, при условии создания эффективной манжеты.
2. При отсутствии у пациента множественных операций на брюшной полости в анамнезе и сопутствующих сердечно-легочных заболеваний, препятствующих наложению карбоксиперитонеума операции предпочтительнее выполнять лапароскопическим доступом.
3. В случае диагностированного укорочения пищевода I степени наиболее оправдано применение фундопликации в модификации А.Ф. Черноусова. У больных с укорочением II степени предпочтение следует отдавать клапанной гастропликации.

4. В случае выявления интраоперационно общего пищеводно-аортального отверстия рекомендовано выполнение крурорафии с целью избегания миграции органов брюшной полости в заднее средостение с нарушением адекватного функционирования антирефлюксной манжеты и развития угрожающих жизни осложнений. В других случаях выполнение крурорафии, как и фиксации антирефлюксной манжеты к ножкам диафрагмы не оправдано.

5. Больным пищеводом Барретта до и после операции рекомендовано выполнение молекулярно-генетического анализа образцов слизистой пищевода для наиболее оптимальной оценки риска онкологической прогрессии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ОПРОСНИК SF-36

русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ

Ф. и. о.

Дата заполнения _____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

(обведите одну цифру)

- Отличное..... 1
- Очень хорошее 2
- Хорошее..... 3
- Посредственное 4
- Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад*.

(обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад..... 1
- Несколько лучше, чем год назад..... 2
- Примерно так же, как год назад 3
- Несколько хуже, чем год назад 4
- Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
--	---------------------------------	-----------------------------	-------------------------------------

А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.

1

2

3

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
сом по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <i>определенного вида работ</i> или другой деятельности.	1	2
Г. Были <i>трудности</i> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить <i>количество времени</i> , затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. <i>Выполнили меньше</i> , чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие дела не так <i>аккуратно</i> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало..... 1
- Немного..... 2
- Умеренно 3
- Сильно..... 4
- Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а)..... 1
- Очень слабую..... 2
- Слабую 3
- Умеренную..... 4
- Сильную 5
- Очень сильную..... 6

8. В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

(обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
- Немного..... 2
- Умеренно 3
- Сильно 4
- Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

(обведите одну цифру)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

(обведите одну цифру)

- Все время 1

- Большую часть времени 2
 Иногда 3
 Редко 4
 Ни разу 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ОПРОСНИК GSRS

Ф.И.О: _____

ШКАЛА ОЦЕНКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ

Данная шкала содержит перечень вопросов о Вашем самочувствии В ТЕЧЕНИЕ ПРОШЛОЙ НЕДЕЛИ.

Внимательно ознакомьтесь с предлагаемыми вариантами ответов и выберете наиболее подходящий, соответствующий Вашей конкретной ситуации. Поставьте знак «X» напротив пункта, наиболее точно отражающего Ваше самочувствие.

- Беспокоили ли Вас **БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЖИВОТА ИЛИ ОБЛАСТИ ВАШЕГО ЖЕЛУДКА** на прошлой неделе?
 - Не беспокоили
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
- Беспокоила ли Вас **ИЗЖОГА** на прошлой неделе? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.)
 - Не беспокоила
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт

3. Беспокоил ли Вас КИСЛОТНЫЙ РЕФЛЮКС на прошлой неделе? (Под рефлюксом подразумевается ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло.)
- Не беспокоил
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
4. Беспокоили ли Вас ГОЛОДНЫЕ БОЛИ в животе на прошлой неделе? (Это ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи.)
- Не беспокоили
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
5. Беспокоили ли Вас ПРИСТУПЫ ТОШНОТЫ на прошлой неделе? (Под тошнотой подразумевается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте.)
- Не беспокоила
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
6. Беспокоило ли Вас УРЧАНИЕ в животе на прошлой неделе? (Под урчанием понимается «вибрация» или неприятные звуки в животе.)
- Не беспокоило
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
7. Беспокоило ли Вас ВЗДУТИЕ живота на прошлой неделе? (Под вздутием понимается ощущение газов или воздуха в животе, зачастую сопровождаемое увеличением живота в объеме.)
- Не беспокоило
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
8. Беспокоила ли Вас ОТРЫЖКА на прошлой неделе? (Под отрыжкой понимается выход воздуха из желудка через рот, сопровождаемое с ослаблением чувства вздутия.)
- Не беспокоила
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт

9. Беспокоил ли Вас МЕТЕОРИЗМ на прошлой неделе? (Под метеоризмом понимается освобождение кишечника от воздуха или газов, часто сопровождаемое ослаблением чувства вздутия.)
- Не беспокоил
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
10. Беспокоил ли Вас ЗАПОР на прошлой неделе? (Под запором понимается сниженная способность к опорожнению кишечника.)
- Не беспокоил
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
11. Беспокоила ли Вас ДИАРЕЯ на прошлой неделе? (Под диарей понимается слишком частое опорожнение кишечника.)
- Не беспокоила
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
12. Беспокоил ли Вас ЖИДКИЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ЖИДКОГО СТУЛА.)
- Не беспокоил
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
13. Беспокоил ли Вас ТВЕРДЫЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ТВЕРДОГО СТУЛА.)
- Не беспокоил
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт
14. Были ли Вы обеспокоены ВНЕЗАПНОЙ ПОТРЕБНОСТЬЮ ОПОРОЖНИТЬ КИШЕЧНИК в течение прошлой недели? (Под этим понимается срочная потребность идти в туалет при невозможности полностью контролировать ситуацию.)
- Не беспокоили
 - Незначительный дискомфорт
 - Умеренный дискомфорт
 - Средний дискомфорт
 - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
 - Сильный дискомфорт
 - Очень сильный дискомфорт

15. Возникало ли у Вас ОЩУЩЕНИЕ НЕ ПОЛНОСТЬЮ ОПОРОЖНЕННОГО КИШЕЧНИКА при посещении туалета на прошлой неделе? (Это чувство незавершенности дефекации (испражнения) несмотря на то, что Вы уже сходили в туалет.)

- Не беспокоили
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

СПАСИБО ЗА ТО, ЧТО ВЫ ОТВЕТИЛИ НА *ВСЕ* ВОПРОСЫ !

БЛАГОДАРИМ ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березов Ю.Е., Григорьев М.С. Хирургия пищевода. М., 1965. - 364с.
2. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. М., 1999.-273 с.
3. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Ветшев Ф. П. Рефлюкс-эзофагит у больных с коротким пищеводом // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. — 2008. — № 8. — С. 24 – 29.
4. Черноусов А.Ф. Стенозирующий рефлюкс-эзофагит: дис. д-ра мед. наук., М., 1973.
5. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Семенов А.Ю. Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта // Хирургия. - 2001. - №1. - С. 20-32.
6. Черноусов А.Ф., Сильвестров В.С., Курбанов Ф.С. Пластика пищевода при раке и доброкачественных стриктурах. — М.: Медицина, 1990. - 144 с.
7. Черноусов А.Ф., Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев Хирургическое лечение больных с приобретенным коротким пищеводом, Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011, №1, С. 28-35.
8. Abbas AE, Deschamps C, Cassivi SD, *et al.* Barrett's esophagus: the role of laparoscopic fundoplication. *Ann Thorac Surg* 2004;77:393-396.
9. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, *et al.* Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol*2008; 103: 850-855.
10. Abrams JA, Fields S, Lightdale CJ, Neugut AI. Racial and ethnic disparities in the prevalence of Barrett's esophagus among patients who undergo upper endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:30-34.
11. Agrawal N, Jiao Y, Bettegowda C, Hutfless SM, Wang Y, David S, *et al.* Comparative genomic analysis of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Cancer Discov* 2012;2:899–905.
12. Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C, *et al.* Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in

- healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10:6897–904.
13. Allison P.R., Johnstone A.S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*. 1953.
 14. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, et al. Association between length of Barrett's oesophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1430e6.
 15. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1258–1273.
 16. Ashraf A. Mohamed, Khaled M. Mahran, Mohamed M. Zaazou Impact of Laparoscopic Nissen Fundoplication on Non-complicated Barrett's Esophagus *Saudi J Gastroenterol*. 2011 May-Jun; 17(3): 185–188.
 17. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG, *et al*. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1646-1654.
 18. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis" *BrJSurg*. 1950.
 19. Beardsmore D.M., Pring C.M., Clark G.W.B. Are short segments of intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction strongly associated with reflux esophagitis? *Barrett's Esophagus*. 250 questions - 250 answers. R. Giuli, et al. (eds.) John Libbey Eurotext // Paris. - 2003. - P. 147-149.
 20. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's oesophagus patients: results from a large population-based study *J Natl Cancer Inst* 011;103:1049e57.
 21. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
 22. Borrie J, Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment: a 22 year experience. *JThoracCardiovascSurg*. 1976.

23. Boshier L.H., Taylor F.H. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *JThoracSurg*. 1951.
24. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, et al. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg*. 2004;198:536–541.
25. Burgess J.N., Payne W.S., Andersen H.A., Weiland L.H., Carlson H.C. Barrett esophagus: the columnar-epithelial-lined lower esophagus. *Mayo Clin. Proc*. 1971.
26. Cameron A.J. The Epidemiology of Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma // *Pract. Gastroenterology*. - 1995. - Vol. 19. - N 6. - P. 24B-24F.
27. Cameron A.J., Souto E.O., Smyrk T.C. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia // *Am. J. Gastroenterol*. - 2002. - Vol. 97. - N 6. - P. 1375-1380.
28. Campos G.M., DeMeester S.R., Peters J.H. et al. Predictive factors of Barrett esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease // *Arch. Surg*. -2001. -Vol. 136.-N11.-P. 1267-1273.
29. Casson AG, Evans SC, Gillis A, Porter GA, Veugelers P, Darnton SJ, et al. Clinical implications of p53 tumor suppressor gene mutation and protein expression in esophageal adenocarcinomas: results of a ten-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1121–31.
30. Chandrasoma P.T., Der R., Ma Y., Peters J., Demeester T. Histologic classification of patients based on mapping biopsies of the gastroesophageal junction. *Am J. Surg. Pathol*. 2003; 27(7): 929-36.
31. Chang EY, Morris CD, Seltman AK, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett oesophagus: a systematic review. *Ann Surg* 2007;246:11e21.
32. Chen H., Y. Fang,W. Tevebaugh et al., Molecular mechanisms of Barrett's esophagus," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 56, no. 12, pp. 3405–3420, 2011.

33. Clrement G., R. Braunschweig, N. Pasquier, F. T. Bosman, and J. Benhattar, "Methylation of APC, TIMP3, and TERT: a new predictive marker to distinguish Barrett's oesophagus patients at risk for malignant transformation," *Journal of Pathology*, vol. 208, no. 1, pp. 100–107, 2006.
34. Collard J.M. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* - 2002. - Vol. 12. - N 1. - P. 77-92.
35. Conio M., Filiberti R., Bianchi S., et al. Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study // *Int. J. Cancer.* - 2002. - Vol. 97. -N 2. - P. 225-229.
36. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133:34-41
37. Coupland V. H., W. Allum, J. M. Blazeby et al., "Incidence and survival of oesophageal and gastric cancer in England between 1998 and 2007, a population-based study," *BMC Cancer*, vol. 12, article 11, 2012.
38. Csendes A. Results of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus, *European Surgery* August 2008, Volume 40, Issue 4, pp 154-164.
39. DeMeester S.R., Bremner C.G., Chandrasoma P.T., DeMeester T.R. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg.* 2003.
40. DeMeester SR, Campos GM, DeMeester TR, et al. The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg* 1998;228:547e56.
41. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the oesophagus:fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000;231:303e21.
42. DeMeester Steven R., MD, Professor of Surgery Barrett's oesophagus: Treatment with surgery *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 29 (2015) 211e217.
43. DeMeester T.R. Surgery for Esophageal Cancer: State of the Art and Future Perspectives // *Eur. Surg.* - 2002. - Vol. 34 - N. 1 - P. 5-8.

44. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*.2012;61:970–976.
45. Devriese LA, Voest EE, Beijnen JH, Schellens JH. Circulating tumor cells as pharmacodynamic biomarker in early clinical oncological trials. *Cancer Treat Rev* 2011;37:579–89.
46. Dumot JA, Vargo JJ II, Falk GW, et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70:635–644.
47. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, Henrich R, Vieth M, Muller H, Seitz G, Stolte M. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. // *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):670-7.
48. Fang D., K. M. Das, W. Cao et al., "Barrett's esophagus: progression to adenocarcinoma and markers," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1232, pp. 210–229, 2011.
49. Fang M, Lew E, Klein M, Sebo T, Su Y, Goyal R. DNA abnormalities as marker of risk for progression of Barrett's esophagus to adenocarcinoma: image cytometric DNA analysis in formalin-fixed tissues. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1887–94.
50. Fass R, Hell RW, Garewal HS, et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut* 2001;48: 310-313.
51. Fisher RS, Bromer MQ, Thomas RM, Cohen S, Krevsky B, Horwitz B, Glazier KD, Das K, Das KM. Predictors of recurrent specialized intestinal metaplasia after complete laser ablation. // *Am J Gastroenterol*. 2003 Sep;98(9): 1945-51.
52. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. *British Society of Gastroenterology*

guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.

53. Galipeau PC, Li X, Blount PL, Maley CC, Sanchez CA, Odze RD, et al. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4:e67.

54. Geboes K. Barrett's esophagus: the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence: morphological aspects. // *Acta Gastroenterol Belg.* 2000 Jan-Mar;63(1):13-7.

55. Gurski R.R., Peters J.H., Hagen J.A., DeMeester S.R., Bremner C.G., Chandrasoma P.T., DeMeester T.R. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg.* 2003.

56. Hameeteman M., Tytgat G.N.J., Houthoff H.J., van der Tweel J.R. Barrett's esophagus, development of dysplasia and adenocarcinoma // *Gastroenterology.* - 1989. - Vol. 96. - P. 1249-1256.

57. Hanahan D. and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: the next generation," *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.

58. Hoffmann AC, Vallbohmer D, Prenzel K, Metzger R, Heitmann M, Neiss S, et al. Methylated DAPK and APC promoter DNA detection in peripheral blood is significantly associated with apparent residual tumor and outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1231–7.

59. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's oesophagus. *Ann Surg* 2001;234:532e8. discussion 538e539.

60. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375e83.

61. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics. 2009; *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 225–49.

62. Jobe BA, Hunter JG, Chang EY, et al. Office-based unsedated small-caliber endoscopy is equivalent to conventional sedated endoscopy in screening and

- surveillance for Barrett's esophagus: a randomized and blinded comparison. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2693-2703.
63. Johnston MH, Eastone J A, Horwhat JD, Cartledge J, Mathews JS, Foggy JR. Cryoablation of Barrett's esophagus: a pilot study. // *Gastrointest Endosc*. 2005 Dec;62(6):842-8.
64. Kahaleh M, Van Laethem JL, Nagy N, Cremer M, Deviere J. Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett's esophagus treated by argon plasma coagulation and acid suppression. // *Endoscopy*. 2002 Dec;34(12):950-5.
65. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, *et al*. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006;64:155-166.
66. Kawakami K, Brabender J, Lord RV, Groshen S, Greenwald BD, Krasna MJ, *et al*. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1805-11.
67. Kaz A.M., Wong C.J., Luo Y., Virgin J.B., *et al*. DNA methylation profiling in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma reveals unique methylation signatures and molecular subclasses. *Epigenetics*. 2011; (6:12): 1403-1412.
68. Kuramochi H, Vallbohmer D, Uchida K, *et al*. Quantitative, tissue-specific analysis of cyclooxygenase gene expression in the pathogenesis of Barrett's adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1007e16. discussion 1016e1007.
69. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*. 2005;54(suppl 1):i1-i5; Spechler SJ. Dysplasia in Barrett's esophagus: limitations of current management strategies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:927-935.
70. Levine D.S., Haggitt R.C., Irvine S., Reid B. Natural history of highgrade dysplasia in Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. - 1996. - Vol. 110. - P. A550.
71. Li X, Galipeau PC, Sanchez CA, Blount PL, Maley CC, Arnaudo J, *et al*. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide chromosome copy change,

loss of heterozygosity, and aneuploidy in Barrett's esophagus neoplastic progression. *Cancer Prev Res* 2008;1:413–23.

72. Litle VR, Buenaventura PO, Luketich JD. Minimally invasive resection for esophageal cancer. *Surg Clin North Am.* 2002;82:711–728.

73. Lofdahl HE, Lane A, Lu Y, et al. Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:128–32.

74. Loffeld R.J., Werdmuller B.F., Kuster J.G. et al. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus // *Digestion.* - 2000. - Vol. 62. -N 2-3. - P. 95-99.

75. Lomo LC, Blount PL, Sanchez CA, Li X, Galipeau PC, Cowan DS, Ayub K, Rabinovitch PS, Reid BJ, Odze RD. Crypt dysplasia with surface maturation: a clinical, pathologic, and molecular study of a Barrett's esophagus cohort. // *Am J Surg Pathol.* 2006 Apr;30(4):423-35.

76. Lord R.V. *Ann Surg.* 1999 March; 229(3): 428–439. PMID: PMC1191710 Norman Barrett, "doyen of esophageal surgery".

77. Low DE, Levine DS, Dail DH, Kozarek RA. Histological and anatomic changes in Barrett's oesophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:80e5.

78. Makuuchi H. Barrett's esophageal cancer // *Gan. To Kagaku Ryoho.* - 2002.- Vol. 29.-N2.-P. 161-168.

79. Martinez de Haro LF, Ortiz A, Parrilla P, et al. Long-term follow-up of malignancy biomarkers in patients with Barrett's oesophagus undergoing medical or surgical treatment. *Ann Surg* 2012;255:916e21.

80. May A., Gossner L., Pech O. et al. Local endoscopic therapy for intra-epithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2002. - Vol. 14.-N10.-P. 1085-1091.

81. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, et al. Barretts's oesophagus: does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135e8. discussion 1139e1140.
82. Menges M., Michaeli B., Puschel W. et al. The influence of the suppression of gastroesophageal reflux on the gene expression pattern in Barrett's oesophagus // *Int. J. Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - N 6. - P. 1323-1329.
83. Milind R, Attwood SE. Natural history of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3483-3491.
84. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Zahurak ML, Hart J. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. // *Hum Pathol.* 2001 Apr;32(4):379-88.
85. Morson B.C., Belcher J.R. Adenocarcinoma of the esophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer.* 1952.
86. Murray L, Sedo A, Scott M, McManus D, Sloan JM, Hardie LJ, et al. TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort. *Gut* 2006;55:1390–7.
87. Naef A.P., Savary M., Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition: report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1975.
88. Nigro J.J., Bremner R.M., Fuller C.B. et al. Perforating Barrett's ulcer resulting in a life-threatening esophagobronchial fistula // *Ann. Thorac. Surg.* - 2002. - Vol. 73. - N1. - P. 302-304.
89. Nigro J.J., Hagen J.A., DeMeester T.R. et al. Prevalence and location of nodal metastases in distal esophageal adenocarcinoma confined to the wall: implications for therapy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1999. - Vol. 117. - P. 16-25.

90. Oberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Endoscopic surveillance of columnar-lined oesophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001;234:619e26.
91. Oberg S, Wenner J, Johansson J, et al. Barrett oesophagus: risk factors for progression to dysplasia and adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005;242:49e54.
92. Oberg S., Ritter M.P., Crookes P.F. et al. Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. *J. Gastrointest. Surg.* - 1998. - Vol. 2. - P. 547-554.
93. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, et al. Clinical and pathologic response of Barrett's oesophagus to laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 2003;238:458e64. discussion 464e456.
94. Oh DS, DeMeester SR, Vallbohmer D, et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in reflux esophagitis and Barrett's oesophagus with antireflux surgery. *Arch Surg* 2007;142:554e9. discussion 559e560.
95. O'Riordan JM, Byrne PJ, Ravi N, *et al.* Long-term clinical and pathologic response of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Surg* 2004;188:27-33.
96. Orringer M. Transhiatal esophagectomy for benign disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1985. - Vol. 90. -N 5. - P. 649-655.
97. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's oesophagus [see comment] *Ann Surg* 2003;237:291e8.
98. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1976.
99. Paulson TG, Maley CC, Li X, *etal.* Chromosomal instability and copy number alterations in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:3305-3314.
100. Pennathur A, Landreneau RJ, Luketich JD. Surgical aspects of the patient with high-grade dysplasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 326–32.

101. Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., Luketich J.D. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013; 381: 400–412.
102. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-146.
103. Provenzale D., Kemp J.A., Arora S., Wong J.B. A guide for surveillance of patient with Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* - 1994. - Vol. 89. — P. 670-680.
104. Reid B. J., X. Li, P. C. Galipeau, and T. L. Vaughan, “Barrett’s oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 10,no. 2, pp.87–101, 2010.
105. Reid B.J., Weinstein W.M., Lewin K.J., Haggitt R.C., VanDeventer G., DenBesten L., Rubin C.E. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett’s esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology*. 1988.
106. Riddell R. H. and R.D.Odze, “Definition of barrett’s sophagus:time for a rethinkis intestinal metaplasia dead,” *AmericanJournal of Gastroenterology*, vol. 104, no. 10, pp. 2588–2594,2009.
107. Robertson EV, Jankowski JA. Genetics of gastroesophageal cancer:paradigms, paradoxes, and prognostic utility. *Am J Gastroenterol* 2008;103:443–9.
108. Sampliner RE. Multipolar electrocoagulation. // *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003 Jul;13(3):449-55.
109. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009; 360:2277–2288.
110. Sharma P, Bansal A, Mathur S, *et al.* The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:167-175.

111. Shebrain Saad, MD; Huseyin Sinan, MD; Brant K. Oelschlager, MD, Laparoscopic Repeated Nissen Fundoplication for Recurrent Gastroesophageal Reflux Disease, *Medscape Gastroenterology*, October 01, 2009.
112. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *ClinGastroenterolHepatol* 2010;8:235-244.
113. Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229e37.
114. Skinner D.B., Walther B.C., Riddell R.H., Schmidt H., Iascone C., DeMeester T.R. Barrett's esophagus: comparison of benign and malignant cases. *AnnSurg*. 1983.
115. Smith E., De Young N.J., Pavey S.J., Hayward N.K., Nancarrow D.J., Whiteman D.C., et al. Similarity of aberrant DNA methylation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol. Cancer*. 2008; 7: 75.
116. Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005.
117. Sobin L. H., M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of malignant Tumours*, vol. 7, 7th edition, 2010.
118. Somerville M., R. Garside, M. Pitt, and K. Stein, "Surveillance of Barrett's oesophagus: is it worthwhile?" *European Journal of Cancer*, vol. 44, no. 4, pp. 588–599, 2008.
119. Spechler S.J. et. al. American Gastroenterological Association Technical Review on Management of Barrett's esophagus, *Gastroenterology*. 2011 March; 140(3).
120. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
121. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's oesophagus. *N Engl J Med* 2014;371:836e45.

122. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005.
123. Streppel MM, Lata S, Delabastide M, Montgomery EA, Wang JS, Canto MI, et al. Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies ARID1A as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene*. 2013 Jan 14.
124. Stuart Jon Spechler, M.D., Rebecca C. Fitzgerald, M.D., Ganapathy A. Prasad, M.D., M.S., and Kenneth K. Wang, M.D. History, Molecular Mechanisms, and Endoscopic Treatment of Barrett's Esophagus *Gastroenterology*. 2010 March ; 138(3): 854–869.
125. Sund M, Kalluri R. Tumor stroma derived biomarkers in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2009;28:177–83.
126. Testoni P.A. Medical Indications to Antireflux Surgery in Gastroesophageal Reflux Disease.// *Gastroenterology International*. Vol. 10, Suppl.2 p. 32-33, 1997.
127. Theisen J., Nigro J.J., DeMeester T.R., Peters J.H., Gastal O.L., Hagen J.A., Hashemi M., Bremner C.G. Chronology of the Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Dis Esophagus*. 2004.
128. Timmer M.R., Brankley S.M., et al. Prediction of Response to Endoscopic Therapy of Barrett's Dysplasia using Genetic Biomarkers. *Gastrointest Endosc*. 2014; 80(6): 984–991.
129. Tosh D., Slack J.M. How cells change their phenotype. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2002; 3(3): 187–194.
130. US National Cancer Institute. *SEER Stat Fact Sheets: Esophagus*; 2010. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> - survival. Accessed October 5, 2010.
131. Vallbohmer D, DeMeester SR, Oh DS, et al. Antireflux surgery normalizes cyclooxygenase-2 expression in squamous epithelium of the distal oesophagus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1458e66.

132. Van Blankenstein M., Looman C.W., Johnston B.J., Caygill C.P. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:568-576.
133. Van Eyken P. Definition of Barrett's oesophagus. // *Acta Gastroenterol Belg.* 2000 Jan-Mar;63(1): 10-2.
134. Varghese S., P. Lao-Sirieix, and R. C. Fitzgerald, "Identification and clinical implementation of biomarkers for Barrett's esophagus," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 3, pp. 435–441, 2012.
135. Wang D.H., Souza R.F. Biology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2011; 21(1): 25–38.
136. Wang K.K., Sampliner R.E. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 788–97.
137. Westerterp M, Koppert LB, Buskens C J, *etal.* Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
138. Wiech T, Nikolopoulos E, Weis R, Langer R, Bartholome K, Timmer J, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in Barrett's adenocarcinoma using single nucleotide polymorphism arrays. *Lab Invest* 2009;89:385–97.
139. Wolfsen H.C., Ng C.S. Cutaneous consequences of photodynamic therapy // *Cutis.* - 2002. - Vol. 69.-N2.-P. 140-142.
140. Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 Jan 16. [Epub ahead of print].
141. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Accuracy of magnifying endoscopy with methylene blue in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia and short-segment Barrett's esophagus in Japanese patients without *Helicobacter pylori* infection // *Gastrointest Endosc.* 2003 Aug;58(2):189- 95.

142. Zhai R, Zhao Y, Su L, Cassidy L, Liu G, Christiani DC. Genome-wide DNA methylation profiling of cell-free serum DNA in esophageal adenocarcinoma and Barrett esophagus. *Neoplasia* 2012;14:29–33.
143. Zhe Jin, Yulan Cheng, Wen Gu et al. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res.* 2009; 69(10): 4112–4115.