

На правах рукописи

**МОРОШЕК Антон Александрович**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА**

14.00.27 – хирургия

14.00.14 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**КАЗАНЬ – 2008**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Диагностика и лечение пищевода Барретта (ПБ) являются сложной проблемой находящейся на стыке хирургии пищевода, онкологии и патологической гистологии.

ПБ является осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), возникающий в подавляющем большинстве случаев, на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которые занимают второе место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта, конкурируя с такими заболеваниями, как хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (Уткин В.В., Апинис Б.К., 1976; Василенко В.Х., 1978; Черноусов А.Ф., Корчак А.М., Степанкин С.Н. и др., 1985; Васильев В.Н., Бобылев Н.В., Азаров П.И., 1992; Балалыкин А.С., 1996; Вуколов А.В., Кубышкин В.А., 1996; Старостин Б.Д., 1997; Кубышкин В.А., Корняк Б.С., Вуколов А.В. и др., 1998; Надинская М.Ю., 2004; Давыдов В.В., 2006; Липатова Т.Е., 2006).

Кроме снижения качества жизни пациентов, ГЭРБ характеризуется целым спектром тяжелых осложнений, таких как пептическая язва и стриктура пищевода, кровотечение, перфорация и ПБ (Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., 1998; Кузин Н.М., Далгатов К.Д., 2001). При этом ПБ является самым грозным ее осложнением. Данное состояние является облигатным предраком и по прошествии определенного срока (в среднем около 10-15 лет) может приводить к развитию аденокарциномы пищевода (АП), которая в последние десятилетия характеризуется наиболее высокими темпами роста заболеваемости из всех злокачественных новообразований, опережая по этому показателю рак молочной железы и рак легкого (Старостин Б.Д., 1997; Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Семенов А.Ю., 2001; Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. и др., 2003; Adler R., 1963; Phillips R., Wong Roy K., 1991; Reid V., 1991; Haggitt R., 1992; Cameron A., 1995; Hu Y., Jones C., Gellersen O. et al., 2007). При этом до настоящего времени не выработано единого подхода к лечению ПБ, а верификация этого диагноза связана с привлечением большого количества квалифицированных специалистов и выполнением трудоемких инвазивных манипуляций (Белоусов С.С., Муратов С.В., Ахмад А.М., 2005).

Все шире применяющиеся в последнее время методы иммуногистохимической диагностики, по высокой чувствительности и специфичности превосходя традиционное гистологическое исследование, позволяют значительно упростить как методику забора материала, так и сам процесс верификации ПБ (Bani-Hani K., Martin I.G., Hardie L.J. et al., 2000; Reid B.J., Levine D.S., Longton G. et al., 2000; Guindi M., Riddell R.H., 2002; Skacel M., Petras R.E., Rybicki L.A. et al., 2002; Reid B.J., Blount P.L., Rabinovitch P.S., 2003; Abrams J.A., Fields S., Lightdale C.J., Nuegut A.I., 2008).

Уже на этапе определения тактики лечения больных с ПБ возникают значительные трудности. С одной стороны, устранение причины, приведшей к развитию этого заболевания, т.е. ГЭРБ, согласно большому количеству наблюдений не всегда ведет к обратному развитию ПБ и не устраняет риск возникновения АП, соответственно, метаплазию Барретта необходимо воспринимать, как самостоятельное предраковое заболевание, основой лечения которого должна быть радикальность. С другой стороны, ПБ после излечения ГЭРБ, вплоть до момента манифестации АП

протекает бессимптомно, не влияя на качество жизни, а радикальный подход, заключающийся в удалении пораженной части пищевода с одномоментной пластикой, отличается высокой травматичностью и неизбежно ведет к пожизненной инвалидизации (Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. и др., 2003; Schramp D., 1995; Nigro J., Hagen J., DeMeester T. et al., 1999; Patti M., Arcerito M., Feo C. et al., 1999; Bammer T., Hinder R., Klaus A., 2001; Chen L., Hu C., Gaboury L. et al., 2001; Collard J., Otte J., Kestens J. et al., 2001; Давыдов В.В., 2006).

Существующие эндоскопические и эндохирургические технологии устранения патологического гастроэзофагеального рефлюкса и элиминации ПБ (лапароскопическая фундопликация, аргоноплазменная коагуляция (АПК), фотодинамическая терапия, лазерная абляция, резекция слизистой), не обладая абсолютной радикальностью, способны, тем не менее, дать хорошие отдаленные результаты, при условии регулярного длительного динамического наблюдения. При этом необходимо применение высокочувствительных методов диагностики, позволяющих выявить рецидив заболевания на ранних стадиях (Overholt B., Orringer M.B., Panjehpour M., 1996; Kovacs B., Chen Y., Lewis T., 1999; Sharma P., Jaffe P., Bhattacharyya A. et al., 1999; Bonavina L., Ceriani C., Carazzone A., 1999; Kelty C., Ackroyd R., Brown N. et al., 2004; De Gottardi A., Hadengue A., Dumonceau J-M., 2008).

Таким образом, выработка комплексного алгоритма диагностики и лечения больных ПБ с целью первичной профилактики АП, представляется актуальной задачей, решение которой способно значительно снизить заболеваемость и смертность от данной патологии.

Исходя из вышесказанного, **целью исследования** является улучшение результатов диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта.

В соответствии с поставленной целью сформулированы следующие **задачи**:

1. Определить место иммуногистохимического исследования среди других методов в диагностике метаплазии Барретта.
2. Оценить результаты лапароскопических антирефлюксных операций в комбинации с консервативной антирефлюксной терапией в лечении пищевода Барретта.
3. Проанализировать отдаленные результаты комплексного лечения (консервативная антирефлюксная терапия с последующей эндохирургической антирефлюксной операцией и аргоно-плазменной коагуляцией метаплазированных участков слизистой оболочки пищевода) у пациентов с пищеводом Барретта.
4. Оптимизировать показания для экстирпации пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной метаплазией Барретта.
5. Разработать оптимальный алгоритм диагностики и лечения, больных с пищеводом Барретта.

#### **Научная новизна.**

Впервые четко определена область применения иммуногистохимического исследования с окрашиванием на цитокератины 7 и 20 в диагностике пищевода Барретта, как высокочувствительного и высокоспецифичного метода, обязательного для использования в комбинации со стандартным морфологическим исследо-

ванием с целью контроля точности эндоскопической биопсии и проведения дифференциальной диагностики между дисплазией эпителия Барретта и реактивными воспалительными изменениями при рефлюкс-эзофагите, а также между метаплазией Барретта и кишечной метаплазией эпителия кардии.

Впервые на большом клиническом материале проанализированы отдаленные результаты применения различных методик лечения пищевода Барретта, что позволило дать научное обоснование для необходимости выполнения хирургических антирефлюксных операций у всех пациентов с данным заболеванием, а также достоверно показать, что дополнение консервативной антирефлюксной терапии и лапароскопической антирефлюксной операции послеоперационной эндоскопической аргоноплазменной коагуляцией очагов кишечной метаплазии позволяет повысить эффективность лечения с 56% до 85% и в 100% случаев избежать развития аденокарциномы пищевода.

На основании сравнительного анализа отдаленных результатов применения различных комбинаций диагностических и лечебных методов разработан и внедрен полноценный лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с пищеводом Барретта, включающий в себя фиброэзофагогастродуоденоскопию с двойной хромоскопией и биопсией, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование на цитокератины 7 и 20, курс консервативной антирефлюксной терапии, эндохирургическую антирефлюксную операцию и аргоноплазменную коагуляцию участков метаплазии с последующим длительным динамическим наблюдением.

Высокая эффективность разработанного комплексного лечебно-диагностического алгоритма в первичной профилактике развития аденокарциномы пищевода позволила значительно сузить показания к экстирпации пищевода при пищеводном Барретте за счет отказа от радикальных превентивных вмешательств по поводу дисплазии высокой степени эпителия Барретта.

#### **Практическая значимость.**

Определена область применения иммуногистохимических методов в диагностике метаплазии Барретта.

Доказана высокая эффективность комплексного малоинвазивного подхода в лечении пациентов с пищеводом Барретта, позволяющего добиться выздоровления у 85% пациентов и полностью избежать развития аденокарциномы пищевода без применения высокотравматичных радикальных операций.

Оптимизированы показания к экстирпации пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной метаплазией Барретта.

Разработан и внедрен в клиническую практику полноценный лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с пищеводом Барретта.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в работу Клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан, используются

в учебном процессе на кафедре онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии.

**Апробация работы.** Основные положения работы обсуждены и доложены на XI Московском международном конгрессе по эндоскопической хирургии (Москва, 2007); I съезде хирургов Южного Федерального округа (Ростов-на-Дону, 2007); Межрегиональной конференции с международным участием по актуальным вопросам современной хирургии (Воронеж, 2007); конгрессе «Человек и лекарство- Урал 2007» (Тюмень, 2007); VIII Окружной конференции молодых ученых Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (Сургут, 2007); Международном конгрессе по онкохирургии (Краснодар, 2008); I Международной конференции по торако-абдоминальной хирургии (Москва, 2008); совместном заседании кафедр онкологии и хирургии, эндоскопической и общей хирургии, общей и неотложной хирургии, клинической анатомии и оперативной хирургии Казанской государственной медицинской академии (Казань, 2008).

#### **Публикации результатов исследования.**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 2 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 16 рисунков, включает введение, обзор литературы, 2 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 203 источника, из них 153 - иностранных авторов.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

В диагностике пищевода Барретта иммуногистохимия является ценным методом, позволяющим контролировать точность проведенной эндоскопической биопсии метаплазированных участков эпителия слизистой оболочки нижней трети пищевода и дифференцировать реактивные воспалительные изменения при эзофагите от дисплазии при метаплазии Барретта.

В лечении пищевода Барретта необходим комплексный подход, включающий в себя предоперационную консервативную антирефлюксную терапию, эндохирургическую антирефлюксную операцию и последующую эндоскопическую аргоноплазменную коагуляцию метаплазированного эпителия слизистой оболочки пищевода.

При использовании комплексного лечебного подхода экстирпацию пищевода у больных с пищеводом Барретта целесообразно выполнять только в случаях сочетания метаплазии Барретта с небужируемой ожоговой или пептической структурой пищевода либо с аденокарциномой пищевода.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

В основу работы положены результаты обследования и лечения 53 больных с ГЭРБ, осложненной ПБ за период с 1997 по 2007 год в отделении хирургии пищевода Клинического онкологического центра МЗ РТ. Распределение больных в исследуемой группе по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной пищеводом Барретта, по полу и возрастным группам**

Возраст Пол	11-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	71-80 лет	Итого
Мужчины	2	1	5	7	8	4	2	29
Женщины	-	-	4	3	12	4	1	24
Всего	2	1	9	10	20	8	3	53

Возраст больных колебался от 16 до 78 лет (средний возраст  $52,3 \pm 4,3$  года). Мужчин 29 (54,7%, средний возраст  $50,6 \pm 6,8$  года), женщин 24 (45,3%, средний возраст  $54,4 \pm 5,3$  года). Соотношение мужчин и женщин 1,21:1.

Кроме того, для оценки специфичности и точности иммуногистохимических методов в диагностике ПБ в контрольную группу было набрано 30 пациентов с диагнозом ГЭРБ без ПБ.

В зависимости от выбранной первичной комбинации методов лечения все больные были разделены на 4 группы. Распределение больных по группам в зависимости от метода лечения, примененного после курса консервативной антирефлюксной терапии (регламентация образа жизни, диета, медикаментозная антисекреторная терапия, эукинетики), представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных пищеводом Барретта по группам в зависимости от метода лечения, примененного после курса консервативной антирефлюксной терапии**

Метод лечения	Количество больных	
	Абс.	%
Лапароскопическая антирефлюксная операция в сочетании с последующей АПК очагов кишечной метаплазии (основная группа)	20	37,7
Лапароскопическая антирефлюксная операция (группа сравнения)	25	47,2
Длительная консервативная антирефлюксная терапия в сочетании с АПК очагов кишечной метаплазии	6	11,3
Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой	2	3,8
ВСЕГО	53	100

Таким образом, после консервативной антирефлюксной терапии лапароскопическая антирефлюксная операция была выполнена 25 (47,2%) больным, лапароскопическая антирефлюксная операция в сочетании с последующей АПК очагов кишечной метаплазии – 20 (37,7%) больным, АПК очагов кишечной мета-

плазии в сочетании с консервативной антирефлюксной терапией - 6 (3,8%) больным и экстирпация пищевода с одномоментной пластикой – 2 пациентам.

Критерием разделения пациентов на группы послужило: наличие показаний к экстирпации пищевода для пациентов, которым было выполнено это вмешательство; наличие противопоказаний или отказ от оперативного вмешательства для больных получавших длительную консервативную антирефлюксную терапию в сочетании с АПК. Все пациенты, не попавшие в эти две группы и проходившие лечение в период с 1997 по 2002 год (в этот период АПК не выполнялась по причине отсутствия оборудования) получали консервативную антирефлюксную терапию в сочетании с антирефлюксной операцией. Оставшиеся больные, проходившие лечение в период с 2002 по 2007 год получали консервативную антирефлюксную терапию в комплексе с антирефлюксной операцией и последующей АПК (комплексное лечение).

При сравнительной оценке эффективности различных методик в лечении ПБ пациенты, которым после курса консервативной антирефлюксной терапии была выполнена лапароскопическая антирефлюксная операция с последующей АПК, были отнесены к **основной** группе, больные, которым была выполнена только лапароскопическая антирефлюксная операция, составили группу **сравнения**.

Для оценки степени выраженности диспластических изменений в слизистой оболочке пищевода применялась модифицированная классификация R.H.Ridell (1983), включающая отсутствие дисплазии, дисплазию низкой степени (ДНС) и дисплазию высокой степени (ДВС). Гистологическая характеристика изменений в эпителии слизистой оболочки дистального отдела пищевода в группе больных с метаплазией Барретта до проведения консервативной антирефлюксной терапии представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Гистологическая характеристика эпителия слизистой оболочки у больных пищеводом Барретта до проведения консервативной антирефлюксной терапии**

Гистологическая характеристика	Количество больных	
	Абс.	%
Отсутствие дисплазии	41	77,4
Дисплазия низкой степени	6	11,3
Дисплазия высокой степени	2	3,7
Рак in situ	4	7,6
Всего	53	100,0

Таким образом, у 41 (77,4%) больного диспластических изменений выявлено не было, из оставшихся 12 (22,6%) пациентов у 6 (11,3%) была обнаружена ДНС, у 2 (3,7%) – ДВС, а у 4 (7,6%) – рак in situ.

Гистологическая характеристика эпителия слизистой оболочки пищевода в исследуемой группе больных после 4-8 недельного курса консервативной антирефлюксной терапии представлена в таблице 4.



**Гистологическая характеристика эпителия слизистой оболочки у больных пищеводом Барретта после проведения консервативной антирефлюксной терапии**

Гистологическая характеристика	Количество больных	
	Абс.	%
Отсутствие дисплазии	45	85,0
Дисплазия низкой степени	6	11,3
Дисплазия высокой степени	2	3,7
Рак in situ	-	-
Всего	53	100,0

У 45 (85%) больных диспластических изменений выявлено не было, из оставшихся 8 (15%) пациентов у 6 (11,3%) была обнаружена ДНС, а у 2 (3,7%) – ДВС. Таким образом, у части пациентов имелись выраженные реактивные воспалительные изменения на фоне тяжелого РЭ, имитирующие картину рака in situ, которые исчезли после курса антирефлюксной терапии.

Значительных различий в гистологической характеристике изменений эпителия слизистой пищевода в основной группе и группе сравнения не отмечалось. Обращало на себя внимание только наличие у 1 (5%) больного из основной группы тяжелой дисплазии.

У всех пациентов при ФЭГДС с двойной хромоскопией раствором Люголя и метиленовым синим оценивалась протяженность сегмента ПБ. Распределение больных основной группы и группы сравнения в зависимости от протяженности сегмента ПБ представлено в таблице 5.

Таблица 5

**Распределение больных основной группы и группы сравнения в зависимости от протяженности сегмента пищевода Барретта**

Протяженность сегмента	Количество больных	
	Основная группа	Группа сравнения
Ультракороткий сегмент (<1 см)	2(10%)	2(8%)
Короткий сегмент (от 1 до 3 см)	14(70%)	18(72%)
Длинный сегмент (более 3 см)	4(20%)	5(20%)
ВСЕГО	20(100%)	25(100%)

Таким образом, основная группа и группа сравнения были однородны по длине сегмента ПБ. У большинства пациентов был короткий сегмент метаплазии Барретта.

Все пациенты имели типичную клинику ГЭРБ. Наиболее частыми жалобами были изжога, отрыжка, боль в эпигастрии и одинофагия. При наличии осложнений на первый план выходили симптомы, характерные для них. Так, больные с пептической стриктурой пищевода предъявляли жалобы на дисфагию той или иной степени, пациенты с пептическими язвами пищевода чаще отмечали одинофагию. Причиной развития ГЭРБ у всех больных являлось наличие аксиальной скользящей ГПОД.

Часть пациентов, помимо наличия ПБ, имели и другие осложнения характерные для ГЭРБ. Также отмечалось сочетание ПБ сразу с несколькими осложнениями ГЭРБ. Характер и частота других осложнений ГЭРБ у больных обеих групп представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Характер и частота других осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с пищеводом Барретта**

Характер осложнения	Количество больных	
	Основная группа	Группа сравнения
Пептическая язва пищевода	5(25%)	6(24%)
Пептическая стриктура пищевода	4(20%)	3(12%)
Пищеводное кровотечение	1(5%)	-
Всего больных ПБ с другими осложнениями ГЭРБ	6(30%)	8(32%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>20(100%)</b>	<b>25(100%)</b>

Таким образом, в основной группе и группе сравнения отмечалась примерно равная частота других осложнений ГЭРБ. Наиболее частым осложнением была пептическая язва пищевода.

У большинства пациентов ГЭРБ, осложненная ПБ, сочеталась с другими заболеваниями ЖКТ. Наиболее частой сопутствующей патологией ЖКТ являлись хронический гастрит и хронический дуоденит, которые имелись у 73% и 28% больных соответственно. В 18 % случаев отмечалась сочетанная патология ЖКТ. В основной группе сопутствующая патология ЖКТ встречалась с большей частотой, чем в группе сравнения (78% против 74% соответственно).

Анамнез заболевания колебался от 3 до 48 месяцев (в среднем  $19,4 \pm 4,5$  месяца). В основной группе от 5 до 48 месяцев (в среднем  $21,3 \pm 3,1$  месяца), в группе сравнения от 3 до 44 месяцев (в среднем  $17,9 \pm 4,2$  месяца).

Срок наблюдения после выполненного лечения составил от 18 до 110 месяцев (в среднем  $54,3 \pm 6,2$  месяца), в основной группе от 18 до 70 месяцев (в среднем  $44,3 \pm 3,8$  месяца), в группе сравнения от 72 до 110 месяцев (в среднем  $85,1 \pm 6,7$  месяца). Таким образом, срок наблюдения в основной группе был значительно короче, чем в группе сравнения, это объясняется методом разделения пациентов на группы.

В процессе работы были использованы следующие методы исследования:

- Эндоскопическое исследование проводилось всем 53 больным по общепринятой методике гибким волоконным фиброэндоскопом в сочетании с витальным двойным окрашиванием слизистой пищевода водным 0,25% раствором метиленового синего и водным 2,5% раствором Люголя с последующей биопсией слизистой оболочки пищевода.

- Витальное окрашивание слизистой пищевода было необходимо для дифференцировки участков слизистой покрытых многослойным плоским эпителием от участков, покрытых цилиндрическим, что особенно важно в диагностике ПБ (Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А., 2002). Мы применяли двой-

ное окрашивание слизистой пищевода всем 53 больным с одновременным использованием метиленового синего и раствора Люголя, что позволяло более точно определять границу между плоским и цилиндрическим эпителием в пищеводе и прицельно брать биопсию для диагностики ПБ.

- Морфологическое исследование. Точность забора материала обеспечивалась двойным витальным окрашиванием слизистой оболочки пищевода метиленовым синим и раствором Люголя при ФЭГДС с прицельной биопсией измененных участков. По результатам морфологического исследования подтверждался либо отвергался диагноз ПБ, устанавливалось наличие и степень диспластических изменений или АП.

- Иммуногистохимическое исследование. «Золотым» стандартом в диагностике ПБ на сегодняшний день считается морфологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки пищевода. Однако использование данного метода связано с определенными трудностями, заключающимися в том, что:

- Существует необходимость прицельного забора материала из области высланной метапластическим эпителием, при том, что визуализация ПБ при ФЭГДС не всегда бывает четкой, а при наличии выраженного рефлюкс-эзофагита (РЭ) граница между метапластическим и плоским эпителием может быть неразличима.

- При стандартном гистологическом исследовании практически невозможно отличить кишечную метаплазию эпителия пищевода от кишечной метаплазии эпителия кардии, потому что при коротком сегменте ПБ велика вероятность забора материала на биопсию ниже Z-линии, из-за смещения пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) при ГПОД, т.е. из кардиального отдела желудка. При этом вероятность малигнизации метаплазированного эпителия кардии в сотни раз ниже, чем при ПБ.

- Для подтверждения наличия дисплазии необходимо обнаружить диспластические изменения на поверхности эпителия, а не в базальных отделах железистых структур, при этом граница между метаплазией Барретта и нормальным эпителием пищевода на фоне рефлюкс-эзофагита может быть стерта, а реактивная гиперпролиферация (реактивные воспалительные изменения) может быть крайне трудноотличима от дисплазии в эпителии Барретта.

Поэтому, в дополнение к стандартному гистологическому исследованию, нами использовалось иммуногистохимическое окрашивание на ЦК 7/20, позволяющее подтвердить диагноз ПБ при возникновении сложностей в интерпретации результатов стандартной гистологии, и провести дифференциальную диагностику между ПБ и кишечной метаплазией эпителия кардии, а также между дисплазией эпителия Барретта и реактивными воспалительными изменениями на фоне рефлюкс-эзофагита (Ormsby A.H., Goldblum J.R., Rice T.W. et al., 1999), исследование выполнялось в иммуногистохимической лаборатории КОД МЗ РТ (руководитель проф. Петров С.В.).

ЦК 20 является маркером дифференцировки клеток кишечного эпителия и в норме встречается в поверхностных и криптовых клетках эпителия толстого и тонкого кишечника, ЦК 7 – маркер дифференцировки клеток эпителия протоков под-

слизистых желез пищевода, в норме в клетках эпителия ЖКТ не встречается. При избирательном окрашивании на ЦК 7/20 участков слизистой с метаплазией Барретта, АП или дисплазией на фоне ПБ отмечалось сильное диффузное равномерное окрашивание на ЦК 7 и неравномерное слабое поверхностное окрашивание на ЦК 20. При окрашивании участков кишечной метаплазии в кардии – слабое поверхностное неравномерное окрашивание на ЦК 7 или его отсутствие и сильное диффузное равномерное окрашивание на ЦК 20. При окрашивании нормальной или измененной воспалением слизистой оболочки желудка или пищевода как на ЦК 7, так и на ЦК 20 отмечалось очень слабое неравномерное окрашивание или его отсутствие. Таким образом, данный метод представлял большую ценность при необходимости дифференциальной диагностики между дисплазией при ПБ и реактивными изменениями эпителия слизистой пищевода при РЭ, а также между кишечной метаплазией в дистальном отделе пищевода и кишечной метаплазией эпителия кардиального отдела желудка при длине сегмента ПБ менее 1 см.

- Рентгенологическое исследование. Всем больным в качестве дополнительного метода исследования для определения вида ГПОД и определения оперативной тактики мы выполняли полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка с контрастированием бариевой взвесью в вертикальном и горизонтальном положении.

- Суточная рН-метрия пищевода - высокоинформативный метод выявления, регистрации, оценки выраженности и эффективности лечения ГЭРБ. По результатам суточного исследования выводился индекс DeMeester (норма 14), который является наиболее объективным показателем тяжести РЭ при ГПОД.

В качестве регистрирующего устройства для суточной рН-метрии пищевода мы использовали аппарат ИМС-18, разработанный в медико-технической лаборатории КГТУ имени А.Н.Туполева. Для измерения кислотности использовался миниатюрный рН-датчик оригинальной конструкции, состоящий из двух электродов (вольфрам и серебро).

Олива датчика под рентгенологическим контролем устанавливалась в пищевод на 5 см выше кардиального жома (метод DeMeester), сам датчик подключали к прибору и с интервалами в 6 секунд в течение суток производили регистрацию кислотного состояния нижней трети пищевода. После окончания исследования прибор подключали к персональному компьютеру, где и происходила дальнейшая обработка полученных данных.

Суточную рН-метрию пищевода в рамках данного исследования мы выполнили 14 (26,4%) пациентам для подтверждения рецидива ГЭРБ у больных с рецидивом ПБ после проведенной абляции, при увеличении степени дисплазии или длины сегмента ПБ после антирефлюксной операции.

- Внутрипищеводная трансиллюминация по методу М.З.Сигала (вариант методики разработанной М.З.Сигалом в 1963году). Применялась во время видеолапароскопической антирефлюксной операции с целью профилактики повреждения стенки пищевода. Использовался полихлорвиниловый желудочный аспирационный зонд №30, на конце которого размещался источник света.

Во время хирургического вмешательства зонд устанавливали в зоне операции и подключали к источнику питания. Последующие хирургические манипуляции

выполняли с трансиллюминационной поддержкой.

- Консервативная антирефлюксная терапия. Все пациенты до начала оперативного лечения получили курс комплексной консервативной антирефлюксной терапии длительностью 4-8 недель, включающий в себя регламентацию образа жизни (исключение физических перегрузок, последний прием пищи не позднее, чем за 3 часа до сна, частое дробное питание); диету (исключение острой, соленой, жареной пищи, газированных напитков и т.д.); медикаментозную антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы (ИПП) - омепразол или рабепразол по 20 мг 1 раз в день), эукинетики (домперидон или метоклопрамид по 10 мг 3 раза в день за 30 минут до приема пищи).

- Антирефлюксные операции были выполнены у 45 (84,9%) пациентов, из них в 39 (86,7%) случаях выполнена фундопликация по Ниссену-Розетти, в том числе 37 (82,2%) больным лапароскопическим доступом. У двух пациентов потребовалась конверсия в лапаротомию. Симультанные операции выполнены у 4 больных: в 2 случаях фундопликация выполнена в сочетании с селективной проксимальной ваготомией, 2 пациентам - в сочетании с холецистэктомией. Нами так же применялись другие виды антирефлюксных операций: фундопликация по Тупе у 5 (13,3%) больных, 4 из них лапароскопическим доступом и 1 с конверсией в лапаротомию и одному пациенту выполнена фундопликация по Дору.

Видеолапароскопические эндохирургические операции проводили с использованием эндохирургического видеоконтекста МНПФ "Эндомедиум" (Татарстан, Россия) и инструментов фирмы "Tico Health" (США).

- Эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция - метод эндоскопической абляции, основанный на разрушении участков измененной слизистой посредством воздействия низкотемпературной плазмы. От остальных методов абляции АПК выгодно отличает небольшая глубина повреждающего действия, что способствует снижению частоты таких осложнений, как ожоговая стриктура и перфорация пищевода. АПК была выполнена 26 (55,7%) пациентам. В 20 (44,4%) случаях выполнялась после антирефлюксной хирургической операции, и в 6 (11,3%) случаях, когда операция была невозможна вследствие выраженной сопутствующей патологии или отказа пациента от оперативного вмешательства, комбинировалась только с консервативной антирефлюксной терапией. Использовался аргоноплазменный коагулятор Olympus Endoplasma при скорости потока 1,6 л/минуту и мощности 90-120 Вт. В случаях, когда ввиду большой площади поражения не удавалось одномоментно произвести коагуляцию всего метаплазированного эпителия, процедура выполнялась повторно (всего до 3 раз).

- Экстирпация пищевода как основной метод лечения ПБ применена у 4 (7,6%) пациентов, из них у 2 (3,8%) – первично, с пластикой желудочным стеблем в связи с неудавшейся попыткой бужирования пептической стриктуры пищевода, у 1 (1,9%) - с колопластикой и у 1(1,9%) - в виде операции типа Льюиса по поводу развившейся на фоне прогрессирования ПБ карциномы пищевода.

- Бужирование пищевода проводилось при наличии у больного пептической стриктуры и было выполнено 9 (17%) пациентам. При этом критерием успеха процедуры считалась возможность проведения бужа №32, что было достигнуто у 7

(77,8%) из 9 пациентов с пептической стриктурой пищевода, включенных в данное исследование.

- Статистические расчеты.

Для обработки количественных данных применялся табличный процессор Microsoft Office Excel 2003. Расчеты доверительных интервалов проводились для уровня значимости  $p=0,05$ . При анализе качественных данных применялась статистическая обработка таблиц сопряженности, для чего вычислялся коэффициент согласия Пирсона  $\chi^2$  классическим методом и нормированный коэффициент сопряженности Пирсона.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

При оценке чувствительности и специфичности иммуногистохимического исследования на ЦК 7/20, по нашим данным, было установлено, что данный метод исследования при высокой чувствительности (90,6%) и специфичности (96,7%) характеризуются также высокой прогностической точностью (98%), что указывает на его несомненную диагностическую ценность. Однако иммуногистохимическое исследование на ЦК 7/20 не может, на данном этапе, быть рекомендовано в качестве самостоятельного метода диагностики ПБ, только на основании результатов которого будет решаться вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов с подозрением на ПБ, так как до этого необходимо проведение длительных рандомизированных исследований с большим объемом клинического материала, доказывающих эффективность данной методики в сравнении со стандартным гистологическим исследованием. Метод может быть рекомендован для использования в сочетании со стандартной морфологической диагностикой в качестве дополнительного, подтверждающего точность забора биопсийного материала, а также при возникновении сложностей в интерпретации результатов гистологического исследования образцов слизистой оболочки пищевода и является обязательным при необходимости проведения дифференциальной диагностики между ПБ и кишечной метаплазией эпителия кардии, а также между реактивными воспалительными изменениями на фоне РЭ и дисплазией на фоне ПБ.

При выполнении антирефлюксных операций отмечались, как интраоперационные, так и послеоперационные осложнения, характерные для этого вида хирургических вмешательств. Характер и частота интраоперационных осложнений представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Характер и частота интраоперационных осложнений во время антирефлюксных операций у пациентов с пищеводом Барретта**

Характер осложнения	Количество и частота осложнений	
	Основная группа	Группа сравнения
Перфорация пищевода	-	1(4%)
Перфорация желудка	-	1(4%)
Пневмоторакс	1(5%)	-
Кровотечение	1(5%)	1(4%)
ВСЕГО	2(10%)	3(12%)

Таким образом, частота интраоперационных осложнений составила 11,1%. Наиболее часто (в 4,4% случаев) отмечалось интраоперационное кровотечение, также отмечалось по одному случаю перфорации желудка и пищевода и единичный случай пневмоторакса. Обращает на себя внимание более тяжелый характер и большая общая частота осложнений в группе сравнения. Данная особенность может быть объяснена тем, что операции данным больным выполнялись в то период, когда антирефлюксные вмешательства еще находились в процессе освоения, и не была окончательно отработана техника их выполнения. В 3 (6,6%) случаях была произведена конверсия на лапаротомию. Причиной конверсии в 1 (2,2%) случае была перфорация пищевода (группа сравнения), в 1 (2,2%) – спаечный процесс в области дна желудка (основная группа) и еще в 1 случае – внутрибрюшное кровотечение (основная группа).

В таблице 8 представлен характер и частота послеоперационных осложнений.

Таблица 8

**Характер и частота послеоперационных осложнений после антирефлюксных операций у пациентов с пищеводом Барретта**

Характер осложнения	Количество и частота осложнений		
	Основная группа	Группа сравнения	ИТОГО
Дисфагия	1(5%)	1(4%)	2(4,4%)
“Gas-bloat”-синдром	-	1(4%)	1(2,2%)
Диспепсические расстройства	1(5%)	1(4%)	2(4,4%)
Несостоятельность манжеты	2(10%)	3(12%)	5(11,1%)
Внутрибрюшное кровотечение	-	1(4%)	1(2,2%)
Феномен «телескопа»	1(5%)	1(4%)	2(4,4%)
ВСЕГО	5(20%)	8(32%)	13(28,9%)

Таким образом, послеоперационные осложнения различной тяжести отмечались у 13 (28,9%) больных (у 20% больных основной группы и 32% пациентов группы сравнения). Наиболее частым осложнением была несостоятельность фундопликации.

онной манжеты, которая наблюдалась у 5 (11,1%) (в 2(10%) и 3(12%) случаях в основной группе и в группе сравнения соответственно) больных и являлась, наряду с феноменом «телескопа» в 2 (4,4%) случаях (по 1 случаю в основной группе и группе сравнения), основной причиной развития рецидива ГПОД, ГЭР и ПБ, который отмечался в 7 (15,6%) случаях 3 (15%) и 4 (16%) случая в основной группе и группе сравнения соответственно).

Для оценки и сравнения результатов применения антирефлюксной хирургии и комплексного алгоритма в лечении ПБ мы условно разделили все полученные исходы лечения на 3 группы:

**Выздоровление** (в течение срока наблюдения не отмечалось клинических и эндоскопических признаков рецидива ГПОД и ГЭР, а также гистологических признаков прогрессирования ПБ).

**Прогрессирование ПБ** (в течение срока наблюдения не выявлено клинических и эндоскопических признаков рецидива ГПОД и ГЭР, но выявлены гистологические признаки прогрессирования ПБ вплоть до развития АП).

**Рецидив ГПОД и ГЭР** (в течение срока наблюдения выявлены клинические и эндоскопические признаки рецидива ГПОД и ГЭР в сочетании с гистологическими признаками прогрессирования ПБ вплоть до развития АП).

Основным патогенетическим звеном развития ПБ является наличие ГЭР. Соответственно, устранение ГЭР – основной компонент лечения и профилактики рецидивов ПБ. Учитывая недостатки консервативной антирефлюксной терапии (необходимость пожизненного приема лекарств, высокая стоимость лечения, нарушение нормальных процессов пищеварения), в качестве основного метода устранения ГПОД и ГЭР нами была выбрана лапароскопическая фундопликация (ЛФ) по Ниссену-Розетти. Однако не во всех случаях после удачно проведенной антирефлюксной операции и устранения ГЭР наступает регресс метапластических изменений эпителия пищевода, более того, возможно даже развитие дисплазии в ПБ после успешной антирефлюксной операции с увеличением риска малигнизации.

Распределение больных с ПБ в зависимости от результатов лечения с помощью ЛФ в комбинации с консервативной антирефлюксной терапией представлено в таблице 9.

Таблица 9

**Результаты лечения больных с пищеводом Барретта, которым после консервативной антирефлюксной терапии была выполнена только лапароскопическая фундопликация**

Результат	Количество больных	
	Абс.	%
Выздоровление	14	56,0
Рецидив ГПОД и ГЭР	4	16,0
Прогрессирование ПБ	7	28,0
<b>ВСЕГО</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Таким образом, у данной группы пациентов лечение с применением консервативной терапии и последующей ЛФ было эффективным у 14 (56%) больных. Из



11 (44%) случаев обнаружения прогрессирования ПБ 4 (16%) были связаны с рецидивом ГПОД, в остальных 7 (28%) случаях прогрессирование ПБ произошло на фоне отсутствия рецидива ГПОД и ГЭР. Рецидив ГПОД и ГЭР в 100% случаев сопровождался гистологическими признаками прогрессирования метаплазии Барретта. В 3 (12%) случаях развилась АП, у 1 (4%) больного на фоне рецидива ГПОД и ГЭР, а у 2 (8%) больных на фоне только прогрессирования ПБ. Крайне важно отметить, что развитие АП наблюдалось как на фоне рецидива ГПОД и ГЭР, так и в их отсутствии.

Главной причиной прогрессирования ПБ после успешных ЛФ, мы считаем неполный регресс эпителия Барретта. При этом контрольное эндоскопическое исследование может оказаться неинформативным, так как достаточно часто наблюдается нарастание плоского эпителия на области, выстланные эпителием Барретта, ведущее к тому, что у больных после антирефлюксных операций под плоским эпителием остаются очаги специализированного цилиндрического эпителия (СЦЭ), которые даже при отсутствии ГПОД и ГЭР могут обладать злокачественным потенциалом. В данной ситуации представляется целесообразным дополнить антирефлюксное оперативное вмешательство лечебной методикой, позволяющей достичь элиминации эпителия Барретта. Для этих целей в дополнение к ЛФ нами применялась эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция в послеоперационном периоде.

Распределение больных с ПБ в зависимости от результатов лечения с помощью ЛФ в комбинации с предоперационной консервативной терапией и послеоперационной эндоскопической АПК представлено в таблице 10.

Таблица 10

**Результаты комплексного лечения больных с пищеводом Барретта**

Результат	Количество больных	
	Абс.	%
Выздоровление	17	85,0
Рецидив ГПОД и ГЭР	3	15,0
Прогрессирование ПБ	-	-
ВСЕГО	20	100,0

Таким образом, применение комплексной трехкомпонентной схемы лечения в данной группе пациентов было эффективным у 17 (85%) больных. Все 3 (15%) случая обнаружения признаков прогрессирования ПБ были связаны с рецидивом ГПОД и ГЭР. В этой группе больных рецидив ГПОД и ГЭР также в 100% случаев сопровождался прогрессированием метаплазии Барретта. При этом не было отмечено ни одного случая развития АП.

В некоторых случаях при определении тактики ведения пациента с ПБ может возникнуть ситуация, когда от выполнения антирефлюксного оперативного вмешательства приходится вынужденно отказаться. Причиной может послужить отказ пациента от операции либо наличие операционно-анестезиологических противопоказаний. В подобной ситуации нами на фоне назначения длительной (пожизненной) антирефлюксной консервативной терапии выполнялась эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция очагов кишечной метаплазии эпителия пище-

вода с целью элиминации и предотвращения прогрессирования ПБ, а также профилактики развития диспластических изменений в метаплазированном эпителии и АП.

Распределение больных, получавших длительную медикаментозную антирефлюксную терапию в комбинации с эндоскопической АПК представлено в таблице 11.

Таблица 11

**Результаты лечения больных с пищеводом Барретта, получавших длительную консервативную антирефлюксную терапию в комбинации с аргонплазменной коагуляцией очагов метаплазии**

Результат	Количество больных	
	Абс.	%
Выздоровление	1	16,7
Рецидив ГПОД и ГЭР	-	-
Прогрессирование ПБ	5	83,3
<b>ВСЕГО</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Таким образом, применение эндоскопической АПК на фоне длительной консервативной антирефлюксной терапии было эффективным только в 16,7% случаев. Подобный неудовлетворительный результат в данной группе лечения объясняется тем, что антирефлюксный эффект консервативной терапии достигается только при длительном, регулярном приеме препаратов в сочетании со строгой регламентацией образа жизни, что на практике крайне труднодостижимо. У этих пациентов не был устранен основной патогенетический фактор развития ПБ – ГЭР, значение, которого подтверждается тем, что в других группах лечения рецидив ГПОД и ГЭР после антирефлюксных операций в 100% случаев приводил к повторному развитию ПБ.

Данные, касающиеся сравнения эффективности комплексного подхода и антирефлюксной хирургии в комбинации только с консервативной терапией представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Сравнительные результаты применения комплексного подхода и антирефлюксной хирургии в комбинации только с консервативной терапией в лечении больных с пищеводом Барретта**

Метод лечения	Результат			ИТОГО
	Выздоровление	Рецидив ГПОД и ГЭР	Прогрессирование ПБ	
Конс+ЛФ+АП К	17	3	-	20
Конс+ЛФ	14	4	7	25
<b>ВСЕГО</b>	<b>31</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>45</b>

В данном случае мы получили таблицу сопряженности размерностью 2×3. Статистическая обработка данной таблицы включала 3 этапа: оценка наличия свя-

зи между выбором метода лечения и полученными результатами (проверка независимости); оценка тесноты связи между выбором метода лечения и полученными результатами; выявление источника отсутствия независимости данных;

При оценке наличия связи в качестве нулевой гипотезы было выдвинуто предположение о независимости методики и результатов лечения. Для проверки нулевой гипотезы вычислялся коэффициент согласия Пирсона  $\chi^2$  классическим методом. В нашем случае:  $\chi^2 = 6,91$ . Количество степеней свободы для таблицы 2×3:  $n=(2-1)*(3-1)=2$ . Верхняя точка  $\chi^2$ -распределения при уровне значимости  $p=0,05$  и 2 степенях свободы составляет  $\chi^2_{табличное} = 5,99$  (Ефимова Р.М., 2006). Поскольку  $\chi^2 > \chi^2_{табличное}$  нулевая гипотеза об отсутствии связи между выбранным методом лечения и результатом лечения могла быть опровергнута при уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. с вероятностью более 95% можно утверждать, что распределение больных ПБ по исходам зависело от выбранного метода лечения.

Для оценки тесноты связи нами вычислялся нормированный коэффициент сопряженности Пирсона. В нашем случае:  $C_{норм} \approx 0,47$ . Поскольку  $C_{норм} \approx 0,5$ , связь между выбранным методом лечения и исходом можно считать достаточно сильной (Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И., 2006).

Для выявления источника отсутствия независимости данных мы вычисляли относительных вклад каждого исхода лечения в коэффициент согласия Пирсона  $\chi^2$ . Вклад в коэффициент  $\chi^2$  для группы выздоровевших пациентов составил примерно 19%, для группы пациентов с рецидивом ГПОД - менее 0,1%, а для пациентов с прогрессированием ПБ - более 80%. Был сделан вывод, что существующая зависимость между выбором метода лечения и распределением больных по исходам лечения была обусловлена, прежде всего, влиянием выбранного метода лечения на количество больных, у которых наблюдалось прогрессирование ПБ, то есть тем, что при дополнении антирефлюксной операции последующей АПК наблюдалось значительное снижение частоты прогрессирования ПБ в отсутствие рецидива ГЭР. Ничтожно малый вклад в коэффициент  $\chi^2$  для группы больных с рецидивом ГПОД указывает на тот факт, что результат антирефлюксной операции не зависит от выполнения в послеоперационном периоде АПК, то есть АПК в послеоперационном периоде не являлась фактором риска развития рецидива ГПОД. При равной частоте рецидивов ГПОД в обеих группах лечения, снижение частоты прогрессирования ПБ при использовании комбинированного подхода привело к увеличению эффективности лечения. На это указывает и весомый вклад в коэффициент  $\chi^2$  для группы выздоровевших пациентов.

Таким образом, использование комплексного алгоритма позволило существенно снизить частоту прогрессирования ПБ, не связанного с рецидивом ГЭР, по сравнению с применением только хирургического лечения в комбинации с консервативной терапией. При равной частоте рецидивов ГПОД в обеих группах лечения, снижение частоты прогрессирования ПБ при использовании комплексного подхода привело к увеличению эффективности лечения. Другим важнейшим ас-

пектом является то, что в группе хирургического лечения у 3 (12%) больных в отдаленном периоде развилась АП, в то время как в группе комплексного лечения не было отмечено ни одного случая малигнизации ПБ. Следовательно, дополнение антирефлюксной операции последующей АПК очагов ПБ снижает риск малигнизации ПБ и является важным фактором профилактики развития АП. Подобный результат может быть объяснен тем, что при выполнении эндоскопической АПК происходит почти полная элиминация эпителия Барретта, таким образом, площадь остаточного поражения оказывается намного меньше, чем после хирургического лечения, когда сохраняется вся зона метаплазии. При этом скорость регресса метаплазии и скорость реэпителизации плоским эпителием в отсутствие ГЭР остаются примерно одинаковыми у пациентов в обеих группах. Таким образом, вероятность того, что метаплазия Барретта, не успев подвергнуться регрессу, окажется, укрыта нарастающим плоским эпителием (то есть того, что создадутся благоприятные условия для прогрессирования ПБ или развития дисплазии и АП) значительно выше в группе только хирургического лечения. Дополнительным подтверждением данного предположения является то, что развитие АП наблюдалось, как на фоне возобновления ГЭР, так и в его отсутствии, а значит, основным фактором риска было именно наличие области остаточного поражения метаплазией Барретта. Следует принять во внимание, что срок наблюдения в основной группе был намного короче, чем в группе сравнения, однако, большинство (85%) случаев прогрессирования ПБ в группе сравнения было отмечено в течение первых 1,5 лет после операции, таким образом, срок наблюдения в основной группе, составлявший от 18 до 70 месяцев, можно считать вполне достаточным для проведения достоверного сравнительного анализа.

Высокая эффективность комплексного лечебного алгоритма позволила поставить под сомнение наличие случаев ПБ, рефрактерных к проводимой терапии и значительно сузить показания к экстирпации пищевода при ПБ, за счет исключения из перечня показаний ДВС при ПБ и метаплазию Барретта с диспластическими изменениями и без, рефрактерную к проводимому лечению. Нами были определены следующие показания к экстирпации пищевода при ГПОД, осложненной ПБ:

1. Сочетание ПБ с небужиремыми ожоговыми или пептическими стриктурами пищевода.

2. АП на фоне ПБ.

В исследуемой группе больных с ПБ экстирпация пищевода была выполнена на 4 (7,6%) больным, в 2 (3,8%) случаях показанием к операции (транسخиатальной экстирпации пищевода (ЭП) лапаромедиастиноцервикотомическим доступом с одномоментной пластикой изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка и формированием эзофагогастроанастомоза на шее) послужило наличие небужиремых пептических стриктур пищевода, развившихся на фоне ГЭРБ. В остальных 2 (3,8%) случаях эзофагэктомия была выполнена по поводу развития АП на фоне ПБ в отдаленном послеоперационном периоде после антирефлюксной операции (одной больной выполнили ЭП с одномоментной колопластикой, другому пациенту операцию типа Льюиса). Еще у одного больного с АП на фоне ПБ от операции пришлось отказаться ввиду выраженной сопутствующей патоло-

гии, пациенту был проведен курс паллиативной дистанционной лучевой терапии. Через 6 месяцев пациент скончался от прогрессирования заболевания.

Оценив на достаточно большом клиническом материале ценность и особенности различных методов диагностики и лечения ПБ и их комбинаций, мы смогли охарактеризовать область применения современных методик диагностики ПБ, показать преимущество использования комбинации из 3 методов лечения по сравнению с двухкомпонентной схемой, и предлагаем следующий комплексный лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с ПБ:

Диагностический этап:

- ФЭГДС с двойной хромоскопией 0,25% водным раствором метиленового синего и 2,5% водным раствором Люголя;
- множественная прицельная биопсия на всем протяжении области окрашенной раствором метиленовым синим;
- морфологическое исследование, включающее в себя цитологическое и гистологическое исследование образцов слизистой оболочки пищевода;
- иммуногистохимическое исследование с ЦК 7 и 20;

Дополнительные методы исследования включают в себя проведение суточной рН-метрии и полипозиционной контрастной рентгенографии пищевода и желудка.

Лечебный этап:

- многокомпонентная консервативная антирефлюксная терапия длительностью 4-8 недель, включающая в себя регламентацию образа жизни (исключение физических перегрузок, последний прием пищи не позднее, чем за 3 часа до сна, частое дробное питание); диету (исключение острой, соленой, жареной пищи, газированных напитков и т.д.); медикаментозную антисекреторную терапию (ИПП - омепразол или рабепразол по 20 мг 1 раз в день), эукинетики (метоклопрамид по 10 мг 3 раза в день за 30 минут до приема пищи), эпителизирующие средства (солкосерил, облепиховое масло), при наличии стриктуры бужирование пищевода;
- антирефлюксная хирургическая операция в виде ЛФ по Ниссену-Розетти, Ниссену или Тупе;
- АПК участков слизистой оболочки дистального отдела пищевода, покрытых эпителием Барретта. При необходимости данная процедура выполняется несколько раз (с интервалом не более 10-12 месяцев) до достижения положительного результата (элиминации всех видимых участков ПБ);
- при наличии показаний (сочетание ПБ с небужиремыми ожоговым или пептическими стриктурами пищевода или с АП) на любом этапе лечебных мероприятий – экстирпация пищевода с одномоментной пластикой.

Диспансерный этап:

- ПБ – облигатное предраковое заболевание, поэтому пациенты с метаплазией Барретта относятся к первой клинической группе диспансерного учета и подлежат регулярному пожизненному наблюдению, за исключением случаев выполнения у них радикальных оперативных вмешательств. Динамическое наблюдение осуществляется не реже 2 раз в год в течение первых 5 лет после проведенного лечения, затем не реже 1 раза в год и включает в себя выяснение жалоб, фи-

зикальное обследование и ФЭГДС с хромоскопией и биопсией подозрительных на рецидив участков слизистой.

При наличии рецидива ГПОД (подтвержденного данными суточной рН-метрии пищевода) выполняется повторная антирефлюксная операция, при рецидиве ПБ – повторная процедура АПК. Однако, если при ФЭГДС выявляется рецидив ПБ, а после последней процедуры АПК прошло более 1 года, необходимо тщательно обследовать пациента, чтобы исключить наличие у него АП, что вероятно при наличии рецидива метаплазии Барретта в течение более 1 года, даже при отсутствии ГЭР.

Использование данного алгоритма позволило нам добиться выздоровления у 85% больных, в 100% случаев избежать развития аденокарциномы пищевода и значительно сузить показания к экстирпации пищевода у больных с пищевода Барретта.

## **ВЫВОДЫ**

1. Иммуногистохимическое исследование с окрашиванием на цитокератины 7/20 характеризуется высокой чувствительностью (90,6%), специфичностью (96,7%) и точностью (98%), является обязательной методикой в диагностике пищевода Барретта, позволяющей дифференцировать дисплазию эпителия Барретта от реактивных воспалительных изменений, метаплазию Барретта от кишечной метаплазии эпителия кардии, а также контролировать точность эндоскопической биопсии.

2. Использование комбинации консервативной антирефлюксной терапии с лапароскопической антирефлюксной операцией при лечении больных с пищеводом Барретта является эффективным в 56 % случаев.

3. Применение комплексного подхода при лечении пищевода Барретта позволяет достигнуть выздоровления у 85% больных и полностью избежать развития аденокарциномы пищевода.

4. Экстирпация пищевода, учитывая малоинвазивный характер и высокую эффективность комплексного подхода, должна выполняться только при сочетании метаплазии Барретта с небужирюемыми ожоговыми и пептическими стриктурами или при обоснованном подозрении на аденокарциному пищевода.

5. При пищеводе Барретта оптимальным является комплексный лечебно-диагностический алгоритм, включающий фиброэзофагогастродуоденоскопию с двойной хромоскопией и биопсией, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование на цитокератины 7 и 20, курс консервативной антирефлюксной терапии, эндохирургическую антирефлюксную операцию и аргоноплазменную коагуляцию участков метаплазии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С учетом полученных клинических результатов рекомендовать комплексный лечебно-диагностический алгоритм в качестве метода выбора в диагностике и

лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной пищеводом Барретта,

2. В диагностике пищевода Барретта целесообразно дополнять стандартное морфологическое исследование иммуногистохимическим с окрашиванием на цитокератины 7 и 20, что позволяет проводить дифференциальную диагностику между пищеводом Барретта и кишечной метаплазией эпителия кардии, между дисплазией эпителия Барретта и реактивными воспалительными изменениями на фоне рефлюкс-эзофагита, а также контролировать точность эндоскопической биопсии.

3. При лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной пищеводом Барретта, на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы лапароскопическую антирефлюксную операцию во всех случаях необходимо комбинировать с последующей аргоноплазменной коагуляцией очагов метаплазии.

4. Ключевым моментом профилактики прогрессирования пищевода Барретта и развития аденокарциномы пищевода после антирефлюксной операции является возможно полная элиминация эпителия Барретта, что достигается путем выполнения необходимого количества повторных процедур аргоноплазменной коагуляции.

5. Пациенты с пищеводом Барретта, независимо от вида лечения, должны находиться на пожизненном диспансерном учете, как потенциальные онкологические больные.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бурмистров, М.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения облигатного предрака пищевода с помощью эндохирургических технологий / М.В. Бурмистров, А.И. Иванов, А.А. Морошек // Материалы первого съезда хирургов Южного Федерального округа. — Ростовна-Дону, 2007. — С. 84.
2. Бурмистров, М.В. Диагностика и лечение пищевода Барретта на современном этапе / М.В. Бурмистров, А.И. Иванов, А.А. Морошек // Материалы 1-ой международной конференции по торакоабдоминальной хирургии.— М., 2008.— С.200.
3. Бурмистров, М.В. Результаты лечения пищевода Барретта как осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью малоинвазивных технологий / М.В.Бурмистров, И.А. Бродер, А.А. Морошек // Сборник материалов 11-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. — М., 2007. — С. 80-81.
4. Бурмистров, М.В. Современные принципы диагностики и лечения облигатного предрака пищевода / М.В. Бурмистров, И.А., Сигал, А.А. Морошек // Материалы 5-го съезда онкологов и радиологов СНГ. — Ташкент, 2008. — С. 185.
5. Бурмистров, М.В. Эндохирургическое лечение облигатного предрака пищевода / М.В. Бурмистров, И.А. Бродер, А.А. Морошек // Журнал «Эндоскопическая хирургия». – М., 2008. - № 4 - С.54-57
6. Иванов, А.И. Лечение облигатного предрака пищевода с помощью эндохирургических технологий / А.И. Иванов, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек // Сетевое электронное издание, научно-практический журнал «Научно-медицинский вест-

- ник Центрального Черноземья». — Воронеж, 2007.— №29 (<http://ns.vsmc.ac.ru/publ/vest/029/site/index.html>).
7. Морошек А.А., Ближайшие и отдаленные результаты лечения пищевода Барретта, как облигатного предрака с помощью малоинвазивных технологий / А.А. Морошек, М.В. Бурмистров, Е.И. Сигал // Материалы Всероссийской конференции по актуальным вопросам кардиоторакальной и онкохирургии. —Краснодар, 2007. — С. 100-101.
  8. Морошек, А.А. Десятилетний опыт эндохирургического лечения доброкачественных заболеваний пищевода / Морошек А.А., Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров // Материалы первого съезда хирургов Южного Федерального округа. — Ростов-на-Дону, 2007. — С. 95.
  9. Морошек, А.А. Комбинированное лечение пищевода Барретта / А.А. Морошек, И.А. Бродер, М.В. Бурмистров //Журнал «Медицинская наука и образование Урала». — Тюмень, 2008. — №3.— С. 48-50.
  10. Морошек, А.А. Результаты лечения облигатного предрака пищевода с помощью эндохирургических технологий / А.А. Морошек, М.В. Бурмистров, Е.И. Сигал // Материалы межрегиональной научно-практической конференции по онкологии, посвященной 60-летию онкологической службы Кировской области. — Киров, 2007. — С. 36-37.
  11. Результаты лечения пищевода Барретта, как облигатного предрака с помощью малоинвазивных технологий / М.В. Бурмистров, Е.И. Сигал, А.А. Морошек, А.И. Иванов // Эндоскопическая хирургия. — М., 2007. — №1. — С. 17.
  12. Сигал, Е.И. Ближайшие и отдаленные результаты лечения облигатного предрака пищевода с помощью малоинвазивных технологий / М.В. Бурмистров, Е.И. Сигал, А.А. Морошек // Материалы Всероссийской научно-практической конференции по онкологии. — Барнаул, 2007. —С. 274.
  13. Сигал, Е.И. Десятилетний опыт лечения доброкачественных заболеваний пищевода с помощью малоинвазивных технологий / Е.И. Сигал, И.А. Бродер, А.А. Морошек // Сетевое электронное издание, научно-практический журнал «Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья». — Воронеж, 2007. — №30 (<http://ns.vsmc.ac.ru/publ/vest/029/site/index.html>).
  14. Сигал, Е.И. Десятилетний опыт лечения доброкачественных заболеваний пищевода / Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек // Материалы 1-ой международной конференции по торакоабдоминальной хирургии.— М., 2008.— С. 225.
  15. Сигал, Е.И. Диагностика и лечение пищевода Барретта на современном этапе с использованием эндохирургических технологий / Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек // Материалы международного конгресса по онкохирургии. — Краснодар, 2008.— С. 64.
  16. Сигал, Е.И. Новые возможности в лечении предраковых заболеваний пищевода: десятилетний опыт / Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек // Материалы Всероссийской конференции по актуальным вопросам кардиоторакальной и онкохирургии.— Краснодар, 2007. — С. 95- 96.
  17. Сигал, Е.И. Эндоскопия и эндохирургия в лечении предраковой патологии пищевода: десятилетний опыт / Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек //



Сборник материалов 11-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. — М., 2007. — С. 338-340.

18. Сигал, Е.И. Эндохирургия в лечении предраковой доброкачественной патологии пищевода: десятилетний опыт / Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров, И.А. Бродер, А.А. Морошек // Эндоскопическая хирургия. — М., 2007. - №1. — с. 17.
19. Тактика предоперационной подготовки у пациентов с осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.А. Бродер, М.В. Бурмистров, А.А. Морошек, А.И. Иванов // Материалы конференции «Человек и лекарство». — Тюмень, 2007. — С. 37.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП	- аденокарцинома пищевода
АПК	- аргоноплазменная коагуляция
ГПОД	- грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР	- гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДВС	- дисплазия высокой степени
ДНС	- дисплазия низкой степени
ЗНО	- злокачественное новообразование
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИПП	- ингибиторы протонной помпы
КЭО	- кардиоэзофагеальная область
ЛФ	- лапароскопическая фундопликация
ПБ	- пищевод Барретта
ПЖП	- пищеводно-желудочный переход
РЭ	- рефлюкс - эзофагит
СЦЭ	- специализированный цилиндрический эпителий
ФДТ	- фотодинамическая терапия
ФЭГДС	- фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЦК	- цитокератин
ЭРС	- эндоскопическая резекция слизистой
NBI	- narrow band imaging (эндоскопия в узком спектре)
NO	- оксид азота

Подписано в печать 16.09.2008 Бумага офсетная 60x84/16

Печать оперативная Гарнитура Arial Narrow

Объем 1 п.л. Заказ №159 Тираж 100 экз.

Типография ООО «Фактор»

Адрес: 420039, г. Казань, ул. Гагарина, д. 28 «б»

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)