ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Платонов Павел Александрович

ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Анищенко Владимир Владимирович

Новосибирск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 11
1.1 История развития и определение пищевода Барретта..... 11
1.2 Этиология. Эпидемиология…….. 12
1.3 Патогенез пищевода Барретта…….. 13
1.4 Морфологическая характеристика……... 15
1.5 Диагностика пищевода Барретта…….. 16
1.5.1 Клинические проявления пищевода Барретта……. 16
1.5.2 Эндоскопическая диагностика……... 17
1.5.3 Эндосонография…….. 19
1.5.4 Конфокальная лазерная эндомикроскопия……... 21
1.5.5 Рентгеноскопия пищевода и желудка……... 22
1.5.6 Вспомогательные методики в диагностике пищевода Барретта…… 24
1.5.6.1 Эзофагоманометрия……. 24
1.5.6.2 Внутрипищеводный pH-мониторинг……. 24
1.6 Подходы к лечению пищевода Барретта……..... 25
1.6.1 Медикаментозные методы лечения больных с пищеводом Барретта….. 25
1.6.2 Хирургические методы лечения пищевода Барретта…….. 27
1.6.3 Эндоскопические методики лечения пищевода Барретта…….. 29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 32
2.1 Методы исследования, применяемые в работе……... 34
2.1.1 Эндоскопическая диагностика……... 34
2.1.1.1 Хромоэндоскопия…… 35
2.1.1.2 NBI-режим…… 35
2.1.2 Морфологическая картина в группе исследования……. 36
2.1.3 Рентгенологическая диагностика…….. 37
2.1.4 Эзофагоманометрия…… 38
2.1.5 Эндоскопическая ультрасонография…… 40

2.1.6 Суточный pH-мониторинг…….. 40
2.2 Методика выполнения эндохирургического лечения…… 42
2.2.1 Первый этап хирургического лечения: Аргонплазменная коагуляция…. 42
2.2.2 Второй этап хирургического лечения: – Лапароскопическая фундопликация……. 43
2.3 Статистические методы исследования…… 45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ……. 46
3.1 Результаты клинико-инструментального обследования пациентов……. 46
3.1.1 Клинические проявления, длительность заболевания, сопутствующие заболевания……... 46
3.1.2 Эндоскопический скрининг пищевода Барретта……. 47
3.1.3 Морфологическая характеристика в группе исследования…… 49
3.1.4 Рентгенологическая диагностика…….. 51
3.1.5 Эзофагоманометрия…… 53
3.1.6 Ph-метрия проводилась на дооперационном периоде и через 1 месяц после аргоно-плазменной коагуляции……..……. 54
3.1.7 Уточняющие эндоскопические методики диагностики пищевода Барретта…… 56
3.1.8 Эндосонография…….. 59
3.2 Динамика морфологических заключений после проведенной АПК…… 64
3.2.1 Наблюдение за пациентами после проведения аргоно-плазменной коагуляции…… 66
3.3 Второй этап хирургического лечения и его особенности…….. 69
3.4 Отдаленные результаты лечения комплексного лечения пациентов с пищеводом Барретта…… 70
3.5 Клинический пример……. 70
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ…… 77
ВЫВОДЫ…….. 89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..... 90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ…….. 91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..... 92
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА…….. 108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в России, по данным В. Т. Ивашкина 2011, составляет 18–46 %. Как известно, основным индуцирующим механизмом, приводящим к формированию пищевода Барретта (ПБ), является ГЭРБ [1; 5; 60]. ПБ диагностируется в 8–20 % случаев у пациентов с симптомами ГЭРБ [72; 138]. Однако, по данным Loffeld R. J. 2003, эта цифра должна быть гораздо больше, потому как цилиндроклеточный эпителий менее чувствителен к влиянию рефлюктанта, что является компенсаторным механизмом в ответ на рефлюкс. Это в свою очередь приводит к несвоевременному обращению пациентов за медицинской помощью и поздней диагностике ПБ. По данным Ronkainen J. et al., 2005 частота ПБ среди всей популяции равна 1,6 %. С развитием цифровой эндоскопической техники случаи выявления пациентов с ПБ при рутинных эзофагоскопиях существенно возросли. По результатам многочисленных исследований, установлена четкая взаимосвязь ПБ и АКП [33; 39; 87; 121; 128].Большинство исследователей сходятся во мнении, что заболеваемость АКП в общей популяции пациентов с ПБ равна около 0,5 % в год [43; 44; 101; 128; 145]. Пятилетняя же выживаемость у пациентов с АКП не выше 11 % [11]. Пациент с морфологически подтвержденным ПБ, безусловно, нуждается в проведении лечения и динамическом наблюдении.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время ведущим методом лечения ПБ остается медикаментозная терапия, проведение которой способно достаточно адекватно контролировать симптомы ГЭРБ и снижать риск неопластической прогрессии, однако, обратного развития ПБ на фоне ее проведения нет [11]. Не стоит забывать, что психологический дискомфорт пациента с ПБ, значительно снижает качество его жизни. Все реже в настоящее время в лечении пациентов с ПБ используется резекция пищевода, данная методика вытесняется

малотравматичными эндоскопическими технологиями. Основная задача эндоскопических методов лечения – это циторедукция участков ПБ, эффективность, которой оценивается при последующем морфологическом исследовании после регенерации слизистой. Реэпителизация участков ПБ неосквамозным эпителием – идеальный результат лечения, однако, это лишь решение проблемы осложнения ГЭР. Далее встает вопрос о дальнейшей тактике ведения пациента, и здесь возможно медикаментозное и хирургическое лечение, при выборе последнего необходимо учитывать показания, сроки к его проведению, а также объем послеоперационного наблюдения. Именно комплексный подход к лечению пациентов с ПБ должен рассматриваться как наиболее верный. Все это побудило к проведению данной работы, с определением и обоснованием тактики лечения пациентов с ПБ.

Цель исследования

Оптимизировать результаты эндохирургического лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной развитием пищевода Барретта.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность аргонплазменной коагуляции очагов кишечной метаплазии/дисплазии слизистой пищевода в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

2. Исследовать влияние аргонплазменной коагуляции слизистой пищевода на функциональное состояние перистальтической функции и тонуса нижнего пищеводного сфинктера пищевода.

3. Исследовать показатели суточной pH и клиренс пищевода до операции и после выполнения аргонплазменной коагуляции, а также оценить необходимость и продолжительность последующего консервативного лечения.

4. Установить оптимальные сроки лапароскопической фундопликации после аргонплазменной коагуляции слизистой при пищеводе Барретта.

Научная новизна

На основании морфологических результатов дана оценка эффективности аргонплазменной коагуляции в ближайшем и отдаленном периоде при использовании режима коагуляции в условиях полного контролируемого заполнения просвета пищевода аргоном. Дана оценка перистальтической функции пищевода после проведения аргонплазменной коагуляции на основе данных суточной pH-метрии и манометрии пищевода с позиции влияния послеоперационного воспаления на перистальтику и клиренс. На основе внутрипросветного эндоскопического ультразвукового обследования определены оптимальные сроки проведения лапароскопической фундопликации после проведения аргонплазменной коагуляции очагов кишечной метаплазии/дисплазии. Обоснована этапность оказания хирургической помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта. Разработан лечебно-диагностический алгоритм с обоснованием первичности внутрипросветного вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость

На основе данных проведенного исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм тактики ведения больных с пищеводом Барретта. Обоснована необходимость контроля биопсийного материала вторым экспертом для исключения гипердиагностики пищевода Барретта. Доказана воспалительная реакция тканей пищевода и нижнего средостения после аблации, что оказывает значительное влияние на ближайшие послеоперационные результаты после фундопликации. Обоснована очередность выполнения аблации и фундопликации.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, особенностям диагностики, лечения и прогрессированию ПБ в АПК. Методами

настоящего исследования были следующие: ЭГДС, pH-метрия, манометрия, морфологическая характеристика полученного материала, аргноплазменная аблация, лапароскопическая фундопликация.

Положения, выносимые на защиту

1. Аргонплазменная коагуляция в режиме полного контролируемого заполнения просвета пищевода аргоном (FORSED APC) обеспечивает полноценную полнослойную деструкцию очагов метаплазии/дисплазии в 72,5 % случаев при первичном вмешательстве.

2. При наличии циркулярного сегмента пищевода Барретта более 3 см по длине коагуляцию необходимо выполнять в несколько этапов во избежание формирования стриктур пищевода.

3. Наиболее оптимальным сроком выполнения лапароскопической фундопликации после аргонплазменной коагуляции является 4–6 недель на фоне медикаментозного лечения для контроля симптомов ГЭРБ и купирования воспалительной инфильтрации, данное положение подтверждается результатами эндосонографии, манометрии.

4. Лечение в объеме первичной аргонплазменной коагуляции с последующей лапароскопической фундопликацией при рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта, показывает эффективность хирургического вмешательства по профилактике и предохранению от рецидива пищевода Барретта в отдаленном периоде в 94,3 % случаев.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 69 пациентов с ГЭРБ, осложненной ПБ, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Диагноз ПБ установлен при первичной эзофагоскопии и в дальнейшем подтвержден морфологом. Оценка динамики показателей манометрии, pH-метрии, эндосонографии, а также эффективности проведенного

лечения подтверждена статистическим анализом. Достоверность различий сравниваемых групп определяли по критерию Стьюдента. Расчеты проводились на персональном компьютере с помощью программы статистической обработки «BIOSTAT».

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: межрегиональной научно-практической конференции «День специалиста врача-эндоскописта» (Кемерово, 2012); выездном пленуме правления Российского общества эндоскопических хирургов «Перспективы и развитие малоинвазивной хирургии» Мастер-класс. Показательная операция (Новосибирск, 2012); 15-ом съезде эндохирургов России (Москва, 2012); 3-ей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии и онкологии» (Томск, 2014); 2-ом всероссийском симпозиуме молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (Москва, 2014); 18-ом съезде Общества эндоскопических хирургов России (РОЭХ) Москва, 2015); межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры и клиники госпитальной хирургии КемГМА и 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии (Кемерово, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201454292.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования применены в практической деятельности хирургического отделения гастроэнтерологического центра НУЗ

«Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» и Центра новых медицинских технологий в Академгородке (г. Новосибирск), а также используются в учебном процессе на кафедре общей хирургии и кафедре хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 157 источниками, из которых 120 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 12 таблиц и 33 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, скомпонован, обработан и проанализирован лично автором. Внутрипросветный этап лечения пациентов выполнен автором, автор принимал непосредственное участие в периоперационном ведении больных, выполнял этап эндоскопического лечения, выполнял и ассистировал в проведении хирургического (лапароскопического) этапа лечения. Опубликованные работы написаны лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История развития и определение пищевода Барретта

Активное морфологическое изучение рефлюкс-эзофагита берет свое начало в 50-е годы XX столетия, когда английский хирург Норман Барретт опубликовал статью «Хронические пептические язвы пищевода и эзофагит», где описал наличие цилиндроклеточного эпителия в дистальном отделе пищевода. По мнению автора, данные наблюдения были обусловлены коротким пищеводом и смещением кардиального отдела желудка выше диафрагмы, данное состояние Н. Барретт описал как «трубчатый желудок» [49]. Позже P. Allison, A. Johnston [41] уточнили описанные Барреттом наблюдения и показали, что цилиндрический эпителий находится выше гастроэзофагеального перехода, авторами был предложен термин «цилиндроклеточный пищевод». Именно благодаря работам P. Allison, цилиндроклеточная метаплазия в пищеводе носит имя Нормана Барретта – пищевод Барретта (ПБ). Следующим значимым этапом можно выделить 1976 г., когда A. Paull, J. S. Trier, M. D. Dalton дали морфологическую характеристику цилиндроклеточному эпителию в пищеводе [144]. Следует отметить, что предложенная классификация используется и в настоящее время.

В 70-х годах прошлого столетия устанавливается взаимосвязь между ПБ и аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода (АКП), часто называется кардиоэзофагеальный рак [38; 67].

При рассмотрении современного определения ПБ можно выделить несколько гастроэнтерологических школ:

I – Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA), 2011 г., – ПБ – это замещение многослойного плоского эпителия пищевода, метаплазированным цилиндрическим, любой протяженности, предрасполагающего к малигнизации [43];

II – Британское общество гастроэнтерологов (BSG 2013) г, следующее: ПБ – это замещение многослойного плоского эпителия пищевода метаплазированным

цилиндрическим, равным одному или более сантиметрам, который эндоскопически четко определяется над пищеводно-желудочным сочленением. В данном определении отмечается обязательное морфологическое подтверждение [57];

III – Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) определяет ПБ, как приобретенное состояние, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоского эпителия нижней части пищевода специализированным цилиндрическим эпителием [13].

1.2 Этиология. Эпидемиология

Основной причиной развития ПБ можно считать наличие кислого и желчного гастроэзофагеального рефлюкса [23; 45; 51; 77; 108]. ПБ диагностируется у 8–20 % взрослых и 7–13 % детей с систематическими эпизодами рефлюкса [20; 21; 62; 72; 83], при этом рефлюксной болезнью страдает от 10 до 25 % населения среднего возраста. Факторы риска развития ПБ следующие: еженедельные эпизоды рефлюкса, курение, ожирение, употребление алкоголя, применение лекарственных средств (5-фторурацил, циклофосфамид) [6; 25; 37; 56; 92; 126; 146].Учитывая широкую распространенность ГЭРБ, а, как следствие, и ее осложнений в виде ПБ, внимание специалистов к данной проблеме заметно возросло, так по результатам исследований Американского общества гастроинтестинальных хирургов (SSAT) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), в США заболеваемость ПБ составляет около 259 тысяч человек в год [58; 84; 140].

Развитие широкой информационной доступности в интернете, телевидении и радио, приводит к значительному количеству больных, занимающихся самолечением, и существование у них ПБ не может быть установлено, так же имеются случаи асимптомного течения ГЭРБ, данные больные также длительно остаются без диагноза. Данная ситуация является причиной того, что показатели о распространенности ПБ, по данным биопсийного и аутопсийного исследования

материала, значительно разнятся [61].

Распространенность ПБ, по результатам аутопсии, в 16 раз выше частоты клинически диагностированных случаев. Прослеживается бимодальное возрастное деление от 0 до 15 лет и от 40 до 80 лет [61; 114], при этом, средний возраст больных ПБ составляет около 55 лет. Известен случай кишечной метаплазии в пищеводе у ребенка 5 лет. Пищевод Барретта в 2–4 раза чаще обнаруживается у мужчин, чем у женщин, также у мужчин чаще, чем у женщин, развивается АКП. Представители европеоидной расы чаще страдают ПБ, чем люди негроидной и азиатской рас [79; 86; 132]. По данным Spechler S. J. клиническая частота встречаемости ПБ равна 22,6 на 100 тысяч населения, а по данным аутопсии – 376 на 100 тысяч [139].

Пациенты, перенесшие оперативные вмешательства на пищеводе и желудке, относятся к группе высокого риска по развитию ПБ, ввиду неадекватной работы нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и, как следствие, выраженного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [25; 52; 148]. Также к группе высокого риска развития ПБ и АКП следует относить пациентов с ахалазией пищевода [25].

1.3 Патогенез пищевода Барретта

При рассмотрении развития ПБ можно выделить следующее: неадекватная моторика НПС приводит к гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР), в составе которого имеются желудочный сок, желчь, панкреатический сок. Снижение клиренса пищевода связано с его гипокинезией и снижением образования слизи пищеводным эпителием, обусловленное недостаточной выработкой слюны, либо изменением ее химического состава [1; 6; 25]. Повышение давления в желудке и двенадцатиперстной кишке может быть связано с имеющимися органическими (опухоли, язвенная болезнь, дивертикулы) или функциональными причинами (гипотония толстой кишки, запоры, дисбактериоз). Но все же вышеперечисленные органические и функциональные факторы обуславливают тяжесть заболевания и варианты развивающихся осложнений, а не его манифестацию. Ведущим

фактором для развития гастроэзофагеального рефлюкса является нарушение функции НПС, зачастую обусловленное грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [5]. При наличии ГПОД, НПС оказывается выше ножек диафрагмы, что приводит к снижению клиренса пищевода, а так же способствует усугублению рефлюкса при дыхательных движениях [6; 25]. Смещение гастроэзофагеального перехода выше уровня диафрагмы приводит к нарушению естественных анатомических антирефлюксных механизмов, таких как: угол Гисса, складка Губарева, собственно диафрагмальные ножки. Смещенный в грудную клетку абдоминальный сегмент пищевода теряет клапанную функцию. Итогом транслокации кардиоэзофагеального перехода является нарушение моторики НПС, петли Губарева и пищевода в целом. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы определяется у 64,4–96 % больных с ПБ. При этом размеры грыжи коррелируют со степенью неопластической прогрессии ПБ [25].

При снижении водородного показателя менее 6,0 желчные кислоты, содержащиеся в рефлюктанте, переходят в неионизированную растворимую форму, которая проникает через клеточную мембрану эпителия пищевода и повреждает её [25; 60; 89]. Также, под влиянием желчных кислот и солей запускается активация циклооксигеназы-2, которая способствует дифференцировке незрелых пролиферирующих клеток эпителия эзофагеальных желез в кишечный фенотип, что, в конечном итоге, приводит к повышенному риску развития диспластических изменений пищевода [6; 115; 121; 134]. Длительный ГЭР и развитие кишечной метаплазии (КМ) в пищеводе можно рассматривать как компенсаторный механизм на воздействие рефлюктанта [6; 25; 27]. Формирующийся цилиндроклеточный эпителий более устойчив к повреждающим компонентам ГЭР, в условиях, когда физиологические механизмы защиты (секреция муцинов и бикарбонатов, факторы роста плоскоклеточного эпителия, пищеводный клиренс) исчерпаны [25; 52; 146]. Соляная кислота, желчные кислоты, пепсин, нитросоединения – это основные причины, ведущие к активации, пролиферации и трансформированию стволовых клеток, что приводит к образованию очагов цилиндроклеточного эпителия:

желудочного, а в дальнейшем и кишечного, последний в прогностическом плане более опасен, чем желудочный [25; 102]. Так, при КМ происходит выработка сульфомуцинов, которые приводят к блокированию апоптоза, гиперплазии эпителия, возникновению нестабильности хромосом. Вероятны и эпимутации – обратимые трансформации экспрессии генов в ходе развития организма, при которых нет нарушения последовательности ДНК, однако, это приводит к не контролируемой пролиферации в нескольких клеточных генерациях. Активация антионкогенов и протеинов, влияющих на клеточное контактное торможение, так же приводят к мета/диспластическим изменениям эпителия, приводящим к АКП [25; 45; 127].

Дискретное действие рефлюктанта на эпителий пищевода приводит к более выраженной клеточной пролиферации, нежели постоянный рефлюкс [6; 116].

Представления о патогенезе формирования ПБ со временем значительно изменились. Выявление ПБ у пациентов без ГЭРБ и нарушений моторики НПС, а также случаи ПБ, выявленные у близнецов, дают основания считать имеющуюся генетическую природу заболевания [21; 77].

Спорным остается вопрос о роли Helicobacter pylori в формировании ПБ. Имеется предположение, что Helicobacter pylori оказывает протективное значение на эволюцию ПБ, активизируя апоптоз цилиндроклеточного эпителия, тем самым снижая риски онкотрансформации [59; 66; 150]. Данная гипотеза основывается на том, что в течение последних десятилетий, в экономически благополучных странах, наблюдается уменьшение частоты заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка, обусловленное проводимой эрадикационной терапией, с очевидным увеличением случаев ГЭРБ и АКП. Иными словами, риски развития АКП ниже у пациентов с Helicobacter pylori [30; 59].

1.4 Морфологическая характеристика

Предложенная классификация в 1976 году актуальна и сегодня, выделяют три типа ПБ [144]:

1) метаплазия фундального типа, когда определяются главные и обкладочные клетки фундального отдела желудка;

2) метаплазия переходного (кардиального) типа, когда наряду с муцин-продуцирующими клетками, выделяются главные, обкладочные клетки и железы пилорического отдела желудка;

3) метаплазия цилиндрического типа. Здесь определяется эпителий, схожий с тонкокишечным, который содержит муцин-продуцирующие цилиндрические клетки, формирующие виллезные складки. Для этого типа характерно наличие бокаловидных клеток, являющихся ключевым маркером кишечной метаплазии.

Следующим этапом развития (прогрессирования) ПБ следует считать диспластические изменения эпителия пищевода. При этом увеличивается риск развития АКП, который достигает 13,4 % [25; 43; 95; 105; 131]. Ведущими морфологическими критериями диспластических изменений принято считать следующие: реорганизация ядерно-цитоплазматического соотношения, приводящая к укрупнению ядер; усиление ядерно-клеточного полиморфизма и митотической активности [21; 32]. Дисплазия легкой степени может длительно существовать без прогрессии, напротив, дисплазия тяжелой степени способна трансформироваться в АКП в течение нескольких месяцев [105]. Выявление дисплазии и ее степени тяжести, зависит от опыта морфолога, все случаи диспластических изменений должны быть подтверждены двумя морфологами [28; 37; 43; 87].

1.5 Диагностика пищевода Барретта

1.5.1 Клинические проявления пищевода Барретта

Симптоматика ПБ аналогична симптомам ГЭРБ – рефлюкс с изжогой, боли за грудиной, дисфагия различной степени [79]. Следует отметить, что пациенты с ПБ жалобы на изжогу предъявляют реже, чем пациенты с ГЭРБ, это объясняется более выраженной устойчивостью метаплазированного эпителия к воздействию

рефлюктанта, данный феномен можно считать защитным механизмом [6; 27]. Поэтому выраженная изжога, с последующей ее регрессией, должна трактоваться клиницистом, как возможный вариант осложненного течения ГЭРБ, требующий эндоскопической верификации [27].

1.5.2 Эндоскопическая диагностика

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является ведущим исследованием в диагностике ПБ.

Из многочисленных эндоскопических классификаций эзофагитов, по нашему мнению, оптимальны следующие:

I. Классификация Los Angeles 1996 г.:

- степень А. Один или более дефектов слизистой пищевода, размер которых меньше или равен 5 мм в длину;

- степень В. По крайней мере один дефект слизистой более 5 мм в длину, но не распространяющийся между вершинами соседних складок слизистой;

- степень С. По крайней мере один дефект слизистой, распространяющийся между вершинами соседних складок слизистой, но не циркулярный;

- степень D. Дефект занимающий, по крайней мере, 3/4 окружности пищевода;

II. Классификация Savary-Miller 1978 г.:

- степень I. Одно или более не сливающееся красное пятно с или без экссудата;

- степень II. Эрозивные и экссудативные патологические очаги в дистальной части пищевода, которые могут быть сливающимися, но не циркулярными;

- степень III. Циркулярные эрозии в дистальной части пищевода, покрытые геморрагическим и псевдомембранозным экссудатом;

- степень IV. Наличие хронических осложнений, как глубокая язва, стеноз, рубцевание с метаплазией Баррета;

III. Классификация ГЭРБ Savary-Miller, в модификации Carisson et al., 1996;

- 0 степень. Признаки рефлюкс-эзофагита отсутствуют;

- 1 степень. Одна или несколько эрозий слизистой оболочки с эритемой, часто покрытых экссудатом, занимающих менее 10 % окружности дистального отдела пищевода;

- 2 степень. Сливные эрозии слизистой оболочки пищевода, занимающие 10–50 % окружности его дистального отдела;

- 3 степень. Множественные эрозивные повреждения, занимающие практически всю окружность дистального отдела пищевода;

- 4 степень. Осложненные формы рефлюкс-эзофагита: язва, стриктура, ПБ.

При проведении ЭГДС осуществляется биопсия с последующей морфологической характеристикой полученного материала. Определение точек взятия биопсий и их количество является ключевым в установлении ПБ [6; 21; 25; 27; 46].

Диагностическая ценность эндоскопической характеристики стандартной ЭГДС в установлении степени дисплазии, либо ранней АКП, не выше 60 % [25; 40; 137].

Высокую диагностическую точность возлагали на четырехквадрантную биопсию, однако, по данным недавних исследований, точность данной методики составила 48,2 %, это связано с отсутствием патогномоничных эндоскопических критериев «истинного» ПБ [25]. Для лучшей визуализации очагов ПБ, возможно использовать витальную хромоэндоскопию [78]. По данным Yagi K., морфологическое подтверждение ПБ при заборе материала из окрашенных участков метиленовым синим составило в 84,8 % случаев, вместе с тем специфичность составила 68 % [90]. Еще один краситель, активно использующийся в диагностике ПБ – раствор Люголя, йод, содержащийся в его составе, абсорбируется многослойным плоским эпителием (последний вырабатывает гликоген), окрашивая его в коричневый цвет, участки желудочной,

кишечной метаплазии остаются не окрашенными, также не окрашенными могут оставаться участки слизистой при выраженном эзофагите [19]. Специфичность данной методики хромоскопии составляет 92 % [152]. Хромоскопия с раствором Люголя увеличивает чувствительность, специфичность и точность эндоскопической диагностики ПБ до 89 %, 93 % и 91 %, соответственно [154].

С начала 2000 годов в уточняющей эндоскопической диагностике стала доступна виртуальная хромоскопия – NBI (Narrow Band Imaging). Принцип методики NBI основан на глубине проникновения световых волн различной длины в ткани и, чем короче длина волны, тем более поверхностей она проникает. Так синий спектр, имея наиболее короткую волну, способен проникнуть в пределах слизистой оболочки, красный же свет «подсвечивает» подслизистый слой. Использование NBI эндоскопии, как уточняющей методике в диагностике ПБ, позволяет выявлять участки метаплазии, а также четко определять границу пищеводно-желудочного перехода, определяющего место взятия материала для морфологического исследования [82; 112; 141]. Детальный анализ строения сосудистого рисунка позволяет выявлять очаги желудочной метаплазии (ЖМ), КМ, дисплазии низкой степени (ДНС), дисплазии высокой степени (ДВС) и АКП [14; 106; 111].

Еще один вспомогательный метод диагностики ПБ – увеличительная эндоскопия (Zoom-эндоскопия). Исходя из названия, данная методика позволяет получать различное увеличение исследуемого участка слизистой, путем изменения фокусного расстояния между линзами эндоскопа. Благодаря данной методике возможно выявление минимальных изменений тканевого рисунка и, как следствие, определение участков метаплазии и дисплазии. Широкое применение получило сочетание Zoom-эндоскопии с хромоскопией [9].

1.5.3 Эндосонография

Современным методом, позволяющим оценивать характер и глубину поражения стенки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, является

эндоскопическая ультрасонография. Метод основан на использовании ультразвукового сканирования при положении датчика в непосредственном контакте со стенкой полого органа. Датчик расположен на дистальном конце эндоскопа, или используются ультразвуковые датчики-зонды, вводимые через биопсийный канал обычного эндоскопа. Высокая разрешающая способность эндоскопического ультразвука позволяет отчетливо дифференцировать слои стенки желудочно-кишечного тракта и проводить дифференциальную диагностику поражений слизистой оболочки, подслизистых образований и опухолей.

Для оценки глубины повреждения используется эндоскопическая ультрасонография. Повторные ультрасонографические исследования выполнят после эндоскопических методов лечения для оценки их эффективности и выявления подслизистых участков метаплазии. При исследовании неизмененного пищевода визуализируется равномерная пятислойная стенка. Первый слой – слизистая оболочка пищевода (гиперэхогенный), далее визуализируется гипоэхогенный слой, представленный мышечной пластинкой слизистой оболочки. Следом определяется третий – гиперэхогенный – подслизистый слой. Четвертый слой – это собственная мышечная оболочка (гипоэхогенный). И, наконец, пятый слой – адвентиций и параэзофагеальные ткани (гиперэхогенный). Ниже на рисунке 1 представлена фотография эндоскопического УЗИ пищевода.

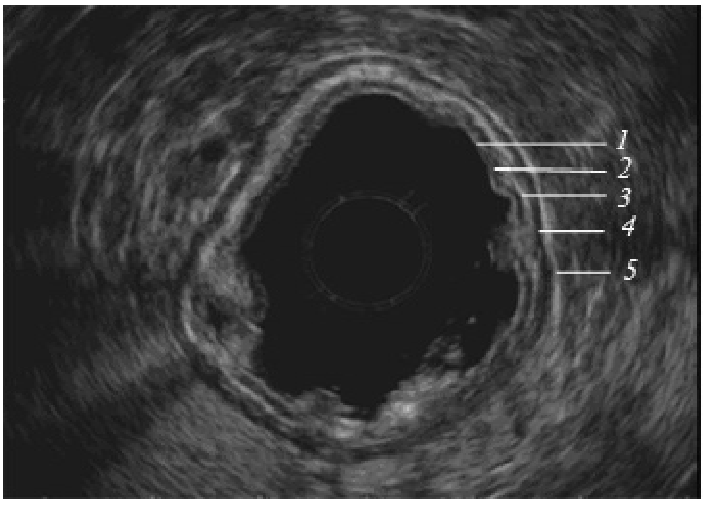

Рисунок 1 – Вид стенки пищевода на эндоскопическом УЗИ

На основании эндоскопической ультрасонографии предложена классификация рефлюкс-эзофагита, согласно которой выделяют IV стадии изменений [155]:

I стадия – воспалительная инфильтрация распространяется только на слизистую оболочку с утолщением её и отеком базальной мембраны – катаральная форма рефлюкс-эзофагита;

II стадия – воспалительная инфильтрация захватывает слизистый и подслизистый слои, с наличием поверхностного дефекта не глубже базальной мембраны, с утолщением обоих слоев, наличием гиперэхогенных включений и расширенных сосудов в подслизистом слое, нечетких границ между слоями – эрозивная форма рефлюкс-эзофагита;

III стадия – нарушение целостности слизистого и подслизистого слоев с вовлечением мышечной оболочки в виде гипоэхогенного участка деструкции, в дне которого определяются гиперэхогенные некротические массы, с нарушением архитектоники мышечного слоя и границ между слоями – язвенная форма рефлюкс-эзофагита;

IV стадия – визуализация гиперэхогенных фрагментов в мышечном слое, нарушающих архитектонику мышечной ткани и межмышечной пластинки, признаки периэзофагита.

Изменения на слизистой оболочке коррелируют с глубиной поражения пищеводной стенки и степенью выраженности воспалительной реакции пищевода и подлежащих тканей, что помогает выявить метод эндоскопической ультрасонографии, позволяющий объективизировать степень поражения, оценить динамику на фоне лечения и являющийся дополнительным объективным критерием при формулировке показаний к операции [155].

1.5.4 Конфокальная лазерная эндомикроскопия

Один из современных методов диагностики ПБ – конфокальная лазерная эндомикроскопия. Данная методика известна с 2004 года, позволяет получить

изображение с увеличением в 1 000 раз, фактически является витальной микроскопией [15; 16; 65; 73; 100]. Существует две разновидности аппаратов, применяемых для конфокальной лазерной микроскопии: эндоскопы со встроенным в эндоскоп конфокальным лазерным микроскопом и конфокальные зонды, проводимые в канал эндоскопа, по которым идет передача лазерного луча. Исследуемый участок просвечивается лазерным лучом голубого цвета с длиной волны 488 нм [65; 69; 73; 92; 125]. Для получения изображения необходимо использование флуоресцентных красителей. Существуют местные (акрифилавин 0,05 %, крезилвиолет 2 % – вводятся через эндоскопический катетер) и системные (флуоресцеин натрия 10 % – вводится внутривенно), флуоресцентные красители. Полученное изображение обрабатывается компьютером с выведением на монитор монохромной картинки [31; 68; 73]. Дать микроскопическую оценку большой поверхности слизистой не представляется возможным, это займет значительное количество времени. Выявление измененных участков слизистой следует диагностировать витальным окрашиванием, либо виртуальной хромоскопией, а в дальнейшем уже проводить конфокальную лазерную эндомикроскопию для более четкой верификации участков метаплазии/дисплазии [31; 68; 117]. К сожалению, широкого распространения метод конфокальной лазерной эндомикроскопии не получил, ввиду дорогостоящего оборудования и отсутствия наличия проученных специалистов.

1.5.5 Рентгеноскопия пищевода и желудка

Данный метод позволяет установить наличие ГЭРБ, ГПОД, стриктуры пищевода, язвы пищевода. Рентгеноскопия пищевода и желудка не может быть использована, как самостоятельный метод диагностики ПБ, поскольку чувствительность и специфичность невысока [53].

Оптимальной рентгенологической классификацией ГПОД можно считать классификацию Петровского Б. В, Каншина Н. И. 1962 г., где выделяют следующие группы:

1) скользящие (аксиальные) ГПОД:

- пищеводная – смещение в средостение абдоминального отдела пищевода;

- кардиальная – смещение в средостение абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка;

- кардио-фундальная – смещение в средостение абдоминального отдела пищевода, кардиального отдела желудка и дна желудка;

2) параэзофагеальные ГПОД:

- антральная;

- кишечная;

- комбинированная;

- сальниковая;

3) гигантские ГПОД:

- субтотальные;

- тотальные;

4) короткий пищевод:

- приобретенный короткий пищевод;

- врожденный короткий пищевод.

Gilchrist A. M. 1988 г. [54], анализируя результаты рентгенологического обследования, предложил разделять больных на следующие группы:

1) больные с высоким риском ПБ – сочетание признаков пищеводного рефлюкса с высокими стриктурами или изъязвлением пищевода, либо при ретикулярной картине слизистой дистальной трети пищевода;

2) больные со средним риском ПБ – развитие стриктуры в дистальной трети пищевода на фоне рефлюкса;

3) больные с низким риском ПБ – без сочетания признаков, но при клинической картине рефлюкс-эзофагита.

Больным первой и второй групп необходимо проведение ЭГДС для уточнения диагноза [54].

Морфологическое подтверждение ПБ при рентгенологической картине

стриктуры пищевода варьирует от 30 до 80 % [10]. Рентгенологически выявленная стриктура средней трети пищевода почти всегда является следствием течения ПБ [27; 139]. В 44 % случаях у больных со стриктурой пищевода при дальнейшем эндоскопическом и морфологическом обследовании подтверждается ПБ [27; 97; 103]. Также следует отметить, что из каждых ста пациентов с ПБ и площадью повреждения слизистой более 3 см, в 60 % разовьется, в 40 % имеется изъязвление [39; 56; 96].

1.5.6 Вспомогательные методики в диагностике пищевода Барретта

1.5.6.1 Эзофагоманометрия

Еще одна из уточняющих методик в диагностике ПБ. Данная методика проводится с целью оценки моторной функции пищевода. Длительное время манометрия применяется в диагностике больных с ГЭРБ. Основные параметры, определяющиеся при манометрии, следующие: местоположение и давление покоя НПС (определение местоположения НПС важно для позиционирования зонда и последующего pH маниторирования, при смещении зоны НПС выше уровня диафрагмы можно достоверно говорить о наличии ГПОД), расслабление НПС при глотании (оценивается процент и длительность расслабления, остаточное давление НПС), перистальтическая волна пищевода, давление покоя и расслабления ВПС при глотании [91]. Выраженная дисфункция НПС, неэффективная моторика пищевода коррелирует с тяжестью рефлюкса у больных с ПБ на фоне [18; 99].

1.5.6.2 Внутрипищеводный pH-мониторинг

Методика имеет широкое распространение в клинической практике, поскольку простота в выполнении, удовлетворительно переносится пациентом, дает большой объем информации [142]. Обладает высокой чувствительностью и

специфичностью в диагностике ГЭРБ, характеризует частоту, продолжительность и выраженность рефлюксов [38]. Патологическим ГЭР считается рефлюкс, при котором продолжительность периода с pH менее 4,0 составляет 5–12 % в сутки. Отмечена высокая корреляция продолжительности рефлюксов с тяжестью эзофагита. Соответственно, больные с ПБ, имеют более длительные рефлюксы и менее низкий клиренс пищевода, чем больные с неосложненным течением ГЭРБ [7]. Данный метод необходимо использовать при консервативном ведении больных с ПБ, поскольку отсутствие симптомов ГЭРБ не может быть достоверным признаком стабилизации течения заболевания, потому как цилиндроклеточный эпителий более устойчив к воздействию рефлюктанта [153]. По данным исследований ряда авторов для ПБ характерен смешанный – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, который более агрессивен, чем «кислый» рефлюкс [6; 77].

1.6 Подходы к лечению пищевода Барретта

Основными задачами лечение больных с ПБ являются: стабилизация течения ГЭРБ и снижение риска развития АКП [104; 109].

Существующие методы лечения больных с ПБ можно разделить на инвазивные и неинвазивные (медикаментозная терапия, диета, образ жизни).

Инвазивные методы делятся на эндоскопические и хирургические.

1.6.1 Медикаментозные методы лечения больных с пищеводом Барретта

Наиболее широко в данный момент используются препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) [2]. Необходимо четко формировать задачу медикаментозного лечения – кишечная метаплазия обратной трансформации ПБ не проделывает, данная терапия останавливает влияние кислого рефлюктанта и, соответственно, профилактику дальнейшего развития ПБ и трансформации в

кардиоэзофагеальный рак.

Медикаментозная терапия больных с ПБ подразумевает пожизненный прием препаратов ИПП в стандартных, либо удвоенных дозах: омепразол 40–80 мг в сутки, эзомепразол 40–80 мг в сутки, рабепразол – 20 мг в сутки [10; 12; 24]. На фоне терапии проводятся динамические ЭГДС, исходя из типа метаплазии, степени дисплазии. Лечение препаратами ИПП является «золотым стандартом» в терапии ПБ с длинным сегментом без диспластических изменений [129]. При коротком сегменте ПБ допустима терапия Н2-блокаторами, поскольку в данных случаях ГЭР и явления эзофагита менее выражены [129].

При ретроспективном анализе El-Serag H. B. показал снижение вероятности развития дисплазии у пациентов, принимавших ИПП [123]. В то же время, нет убедительных данных об уменьшении частоты, либо предупреждении развития АКП, при длительном лечении высокими дозами ИПП [149]. Ряд авторов предлагают использовать НПВС, которые блокируют циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), тем самым уменьшая риск развития АКП [71; 143]. Buttar N. S. и соавторы, в экспериментальной модели на животных, показали снижение риска развития рака у мышей, получавших НПВС [42; 64]. По данным исследования P. Jimenez и соавторов, выявлена увеличенная экспрессия ЦОГ-2 (особенно рецепторов EP2 к простагландину E2) у больных с ПБ, по результатам того же исследования у больных с АКП наблюдалась повышенная экспрессия рецепторов EP4 [122]. Наряду с этим в исследовании, проведенном в США, зависимости между приемом НПВС и риском развития АКП выявлено не было [129].

Медикаментозная терапия больных с ПБ должна сопровождаться динамическими ЭГДС, так, по рекомендациям американской коллегии гастроэнтерологов, при морфологически доказанном ПБ без диспластических изменений эндоскопия проводится один раз в два года. При выявлении ДНС и отсутствии хирургического (эндоскопического) лечения эзофагоскопию проводят один раз в год. Если же выявлена ДВС и больному по тем или иным причинам не проводится хирургическое (эндоскопическое) лечение, эзофагоскопию проводят раз в три месяца [43].

1.6.2 Хирургические методы лечения пищевода Барретта

К хирургическим методам лечения относят: антирефлюксные операции и субтотальная эзофагэктомия.

В исследовании, проведенном A. Ortiz и соавторами в 1996 показано, что хирургическое лечение было эффективней медикаментозного. В исследовании приняли участие 59 больных, срок наблюдения за которыми составил 5 лет. R. McCallum и соавторы в 1991 году опубликовали данные исследования 181 больных с ПБ, в 29 случаях выполнена фундопликация, срок наблюдения составил 62 месяца. У 3,4 % оперированных больных развились диспластические изменения. У больных, получавших медикаментозную терапию, развитие диспластических изменений наблюдалось в 19,7 % случаев.

Длительная медикаментозная терапия не приводит к полной регрессии очагов ПБ, наряду с этим имеются наблюдения о полном исчезновении ПБ после проведенных антирефлюксных операций. Первое подобное сообщение было опубликовано в 1980 году. Brand D. L. и соавторы наблюдали десять больных с ПБ, которым проведена фундопликация, в четырех случаях удалось добиться полной реэпителизации пищевода многослойным плоским эпителием. В 2003 году Gurski R. R. и соавторы [50], провели фундопликацию в 77 случаях больным с ПБ, в 10–38 % отмечена полная регрессия пищевода Барретта. По данным того же исследования показано, что регрессия очагов ПБ чаще наблюдалась при коротких сегментах, чем при длинных и составила 58 и 20 % соответственно.

При выполнении фундопликации антирефлюксную манжету формируют выше очагов метаплазии, что не может предотвратить воздействия на них рефлюктанта. Каким же образом происходит регрессия метаплазии. Chandrasoma P. T. и соавторы [63] показали, что фундопликация приводит к значительной морфологической регрессии очагов кишечной метаплазии у больных с короткими сегментами пищевода Барретта, а частота регрессии уменьшается с увеличением длины сегмента [40]. Здесь же показано, что

фундопликация, больным с желудочным типом метаплазии предотвращает ее развитие в кишечную.

Показаниями к хирургическому лечению являются [156]:

1) наличие симптомов ГЭРБ, несмотря на постоянное медикаментозное лечение;

2) систематическая регургитация желудочного содержимого в пищевод или полость рта;

3) осложненный эзофагит (II–IV ст. по Savary-Miller) на фоне медикаментозного лечения;

4) сочетание ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;

5) в случаях, когда антирефлюксная хирургия – единственный путь профилактики пищевода Барретта у больных с прогрессирующим течением эзофагита.

«Золотым стандартом» антирефлюксных вмешательств является операция Ниссена-Розетти. Также существуют методики, предложенные Тупе, Дор, Коллис и другие, менее распространенные.

Учитывая высокие риски развития АКП у больных с диспластическими изменениями, ряд авторов предлагают выполнять радикальные операциии – субтотальную эзофагэктомию с одномоментной пластикой пищевода. Atorki N. K. в 1990 году определил показания к субтотальной эзофагэктомии:

абсолютные – ДВС, убедительные данные о малигнизации, отсутствие эффекта при длительной терапии ИПП, ранее проведённая фундопликация без эффекта, глубокие язвы пищевода;

относительные – молодой возраст пациента, стриктура пищевода, неподдающаяся бужированию.

С развитием эндоскопического оборудования радикальные операции (субтотальная эзофагэктомия) используются все реже. Более перспективными и широко применимыми становятся эндоскопические методы лечения.

1.6.3 Эндоскопические методики лечения пищевода Барретта

Известны множество методов эндоскопического лечения ПБ: монополярная коагуляция, радиочастотная аблация (РЧА), аргонплазменная коагуляция (АПК), криодеструкция, эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС), фотодинамическая терапия (ФДТ). Далее представлены одни из используемых в России.

Фотодинамическая терапия

ФДТ – метод воздействия на ткань посредством фотохимической реакции, получаемой между световой волной и фотосенсибилизирующим препаратом, которая приводит к образованию свободных радикалов кислорода, разрушающих измененные клетки. При проведении ФДТ пациент получает внутривенно, либо перорально, фотосенсибилизирующий препарат, а далее, через определенный промежуток времени (в зависимости от препарата), выполнятся световое облучение с длиной волны 630 нм. Биологический эффект при ФДТ развивается постепенно и включает в себя ишемию, некроз, апоптоз слизистой оболочки, формируется струп, который может сохраняться до 24 часов. Фотодинамическая терапия (ФДТ) используется с 1998 года.

Результаты самого большого на сегодняшний день многоцентрового исследования (208 пациентов) были опубликованы Overholt B. F. и соавторами [118]. Пациенты были разделены на 2 группы в соотношении 2 : 1. В первой группе пациентам проведена ФДТ с последующим приемом ИПП, во второй (контрольной) группе проводили только консервативную терапию. При дальнейшем наблюдении в течение двух лет. Отмечена регрессия дисплазии высокой степени в первой группе в 77 % случаев, против 39 % в контрольной группе. Полная регрессия ПБ в первой группе наступила в 52 % наблюдений, против 7 % в контрольной группе. Прогрессирование в АКП в первой группе составило 13 %, в контрольной – 28 %. Эти результаты подтвердились и в последующем пятилетнем наблюдении [119].

Также показаны побочные эффекты после ФДТ [119]: боли за грудиной – 20 %, тошнота – 11 %, дисфагия – 18 %, рвота 32 %, икота – 10 %, нарушение

сердечного ритма – 3 %, кожная фоточувствительность – 18 %, которая может составлять 30–90 дней после введения препарата, редко – перфорация пищевода. В более поздние сроки, от 3 до 4 недель, отмечено частое (до 30 %) развитие стриктур пищевода.

Эндоскопическая резекция слизистой

Впервые метод ЭРС предложил Makuuchi H. и соавторы в 1991 году [81]. Преимуществом эндоскопической резекции слизистой является одновременное удаление измененного участка слизистой и получение гистологического материала для его дальнейшего изучения.

Для выполнения резекции используются различные методики:

- узкополосная биопсия «strip biopsy»;
- «подними и отрежь» – «lift and cut»;
- «всосииотрежь» – «suck and cut».

Эндоскопическая резекция слизистой характеризуется высокой эффективностью. Так по данным [35; 47; 74; 88; 110; 124; 151] в 97–100 % наступила плоскоклеточная реэпителизация. Рецидивы в пятилетнем сроке наблюдения составили 21,5 %. К осложнениям ЭРС относятся: кровотечения, образование стриктур, перфорация пищевода.

Аргонплазменная коагуляция

Данный метод основан на бесконтактной коагуляции. Электрический сигнал проходит сквозь ионизированный аргон, воспламеняя его и коагулируя ткань. Глубина коагуляции зависит от скорости подачи газа и мощности генератора [107]. Впервые о применении АПК для лечения ПБ сообщил Dumoulin F. L. и соавторы в 1991 году [147]. Наиболее крупное наблюдение опубликовано H. Shulz и соавторы [136]. В этом исследовании АПК проведена 73 пациентам, у 69 пациентов (94,5 %) удалось добиться плоскоклеточной реэпителизации.

Как и у всех эндоскопических методов лечения, у АПК имеются осложнения, но, как показывают литературные данные, они встречаются в меньшем количестве случаев.

Наряду с вышеперечисленными методиками, также следует отметить: монополярная коагуляция очагов метаплазии (на сегодняшний день практически не используется, ввиду малой эффективности и значительного количества осложнений), радиочастотная аблация (в России метод не прошел регистрацию), криодеструкция – относительно новая методика, не имеющая обоснования эффективности.

Резюме.

Ранняя выявляемость ПБ необходима для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Для выявления ПБ и дальнейшего контроля за пациентами необходимо использовать весь спектр диагностических методик, что позволяет оценить эффективность проведенного лечения или прогрессирование заболевания. Существующие методики лечения пациентов с ПБ (кроме экстирпации пищевода) не обладают абсолютной радикальностью, однако, их сочетание приводит к хорошим результатам. Так эндоскопические методы лечения целесообразно сочетать с медикаментозной терапией. Устранение причины развития ПБ не всегда приводит к плоскоклеточной реэпителизации, поэтому необходимо первым этапом выполнять эндоскопическое удаление очагов метаплазии параллельно с медикаментозным лечением, а в дальнейшем выполнять антирефлюксные операции. Выявление очагов метаплазии под реэпителизированным плоскоклеточным эпителием представляет значительные трудности. Поэтому после эндоскопических методов лечения необходимо проведение ультразвукового метода диагностики стенки пищевода в сочетании с глубокой биопсией.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе хирургического отделения гастроэнтерологического центра НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» за период с 2011 по 2015 год. Настоящее исследование обсуждено и одобрено на Локальном Этическом Комитете НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» № 43/2011 от 26 сентября 2011 года.

В работе представлены результаты обследования и комплексного лечения 69 пациентов с ГЭРБ в сочетании с ГПОД, либо без нее, осложненной развитием ПБ.

Всем пациентам проведено комплексное лечение: аргонплазменная коагуляция слизистой пищевода, медикаментозная терапия и затем, в 75,4 %, выполнена операция полной фундопликации по методике Ниссена.

Проведен проспективный анализ результатов обследования и лечения пациентов с ГЭРБ, осложненной ПБ за период с 2011 по 2015 г.

Критерии включения:

- пациенты с морфологически верифицированной кишечной метаплазией плоского эпителия пищевода;
- пациенты с морфологически верифицированной дисплазией низкой степени.

Критерии исключения:

- пациенты с различными видами желудочной метаплазии (кардиальный, фундальный типы);
- пациенты с морфологически верифицированной дисплазией высокой степени;
- пациенты с аденокарциномой пищевода.

Все пациенты перед исследованием были полно и доступно информированы относительно применяемых методов диагностики и лечения, их особенностей, ими подписывался протокол добровольного информированного согласия на проведение планируемого комплекса обследования и оперативного лечения.

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст пациентов (лет)	Количество пациентов (N = 69)	
	абс.	%
20–29	8	11,6
30–39	16	23,2
40–49	14	20,3
50–59	18	26,1
60–69	11	15,9
70 лет и старше	2	2,9
Всего	69	100

Средний возраст группы исследования составил (46,49 ± 12,7) лет.

Наибольшее количество составили пациенты трудоспособного возраста – от 30 до 59 лет (69,6 %).

Среди пациентов преобладали лица мужского пола – 43 (62,4 %) пациента, женщин было 26 (37,6 %). Распределение пациентов по полу представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу

Пол	Число пациентов	
	абс.	%
Мужской	43	62,4
Женский	26	37,6
Всего	69	100

Предоперационное обследование включало: сбор анамнеза заболевания, инструментальное обследование: ЭГДС с обязательным морфологическим исследованием биоптатов, рентгенологическое исследование пищевода и желудка, эзофагоманометрию, суточный мониторинг pH в пищеводе, эндосонографию.

2.1 Методы исследования, применяемые в работе

2.1.1 Эндоскопическая диагностика

ЭГДС проведена всем больным. Исследование проводилось аппаратами фирмы «Olympus» (Япония) и «KarlStorz» (Германия) по общепринятой методике с визуальной оценкой изменений слизистой пищевода, расположения кардии и Z-линии, взятием прицельной и мультифокальной биопсии.

При оценке слизистой отмечались такие признаки, как гиперемия, метаплазия слизистой пищевода, наличие эрозий и язв.

Гиперемия характеризуется ярко-красным цветом, по сравнению с бледно-розовой окраской нормальной слизистой пищевода. Гиперемия может быть представлена в виде очагов по вершинам складок или в виде участков неправильной формы.

Эрозии были представлены дефектами слизистой разной формы и имели различные размеры, были единичные, множественные, сливающиеся, часто легко травмируемые и кровоточащие при проведении исследования.

Участки метаплазии/дисплазии имели характерный красноватый цвет и «бархатный вид». Слизистая сегмента Барретта неровная, шероховатая, зернистая.

При оценке изменений слизистой оболочки пищевода мы использовали наиболее распространенную классификацию Los-Angeles 1996, также давалась характеристика пораженному участку согласно Пражским критериям (2004), где С – длина циркулярного сегмента метаплазии, М – максимальная длина пораженного участка.

При проведении ЭГДС на этапе исследования, по ряду признаков диагностировано наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы:

1) уменьшение расстояния от резцов до пищеводно-желудочного перехода, уровень расположения Z-линии (выше диафрагмы);

2) зияние кардии, – просвет нижнего пищеводного сфинктера открыт в желудок, при этом определяется желудочно-пищеводный рефлюкс и имеются

признаки рефлюкс-эзофагита (так называемая «триада желудочно-пищеводной недостаточности»);

3) грыжевые ворота (пищеводное отверстие диафрагмы) в виде эластического циркулярного сужения проксимального отдела желудка, определяемого на различном расстоянии от пищеводно-желудочного перехода;

4) наличие второго входа в желудок при прохождении грыжевой полости;

5) наличие «воронки» или «конуса» при осмотре кардии со стороны желудка в положении эндоскопа ретрофлексии, при этом основанием конуса является сужение просвета желудка при прохождении его через пищеводное отверстие диафрагмы, а вершиной – пищеводно-желудочный переход;

6) пролапс слизистой желудка в пищевод, особенно при повышении внутрибрюшного давления;

7) рефлюкс-эзофагит и грыжевой гастрит.

2.1.1.1 Хромоэндоскопия

Использовался 1 % водный раствор Люголя, через катетер по каналу эндоскопа орошался исследуемый участок слизистой пищевода. При отсутствии многослойного плоского эпителия, вследствие замещения его желудочной и кишечной метаплазией или злокачественной трансформации, окрашивания участков слизистой пищевода не происходило, они хорошо дифференцировались на коричневом фоне.

2.1.1.2 NBI-режим

При использовании NBI-режима, участки слизистой сегмента Барретта характеризуются неравномерной структурой слизистой оболочки; неравномерной сосудистой структурой; патологическими кровеносными сосудами.

Эзофагогастродуоденоскопия проведена всем пациентам первоначально для постановки диагноза пищевод Барретта, во время проведения аргонплазменной

коагуляции, в ранние сроки после проведенной коагуляции и в отдаленных послеоперационных периодах, с целью контроля эффективности АПК и фундопликации.

2.1.2 Морфологическая картина в группе исследования

Морфологическая характеристика биоптатов. Проводили прицельную и 4-квадрантную биопсию с 1–2 сантиметровым интервалом, а также прицельную биопсию после осмотра в NBI-режиме, либо окраски раствором Люголя. Полученный материал фиксировался в формалине и заливался парафином. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Мы пользуемся классификацией, предложенной в 1976 г. A. Paull и соавт.

Согласно данной классификации, морфологически различают 3 типа ПБ:

1) метаплазия фундального типа, когда определяются главные и обкладочные клетки фундального отдела желудка;

2) метаплазия переходного (кардиального) типа, когда наряду с муцин-продуцирующими клетками, выделяются главные, обкладочные клетки и железы пилорического отдела желудка;

3) метаплазия цилиндрического типа. Здесь определяется эпителий, схожий с тонкокишечным, который содержит муцин-продуцирующие цилиндрические клетки, формирующие виллезные складки. Для этого типа характерно наличие бокаловидных клеток, являющихся ключевым маркером кишечной метаплазии.

Также выделяли слабую и тяжелую дисплазию эпителия. Морфологические признаки дисплазии при ПБ, как и при других типах железистого эпителия, следующие: укрупнение ядер, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотическая активность.

Пациенты с дисплазией тяжелой степени и АКП в исследование не включались.

Случаи выявления дисплазии подтверждались вторым морфологом

(согласно общепринятым мировым рекомендациям).

2.1.3 Рентгенологическая диагностика

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка проведено всем пациентам в пред и послеоперационном периодах. Данное исследование не являлось ведущим в диагностике ПБ, однако, позволяло нам оценить наличие либо отсутствие ГПОД, язвенного поражения пищевода. Стриктур нижней трети пищевода на дооперационном этапе выявлено не было. Полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка с исследованием функции кардии выполнено всем пациентам на амбулаторном этапе.

Исследование проводили по классической методике в два этапа. На первом этапе выполняли обзорное исследование органов грудной клетки и брюшной полости с оценкой газового пузыря желудка, его расположение, размеры, форму.

Второй этап – контрастное исследование верхних отделов пищеварительного тракта, для этой цели использовали водную взвесь сульфата бария. Оценивалось анатомическое положение кардии относительно диафрагмы, её функциональная деятельность с дыхательными пробами, наличие гастроэзофагеального рефлюкса контраста при переводе в горизонтальное положение, высоту заброса соответственно сегментам пищевода, скорость эвакуации – очищения пищевода от контраста. Исследование проводили в различных положениях больного и использованием провоцирующих приемов, направленных на повышение внутрибрюшного давления (натуживание, покашливание, компрессию живота, проба Вальсальвы, положение Тренделенбурга), которые увеличивают диагностическую ценность исследования.

Воспалительные изменения оценивались, учитывая характер утолщения продольных складок слизистой и ее зернистость, снижение эластичности стенки пищевода, наличие либо отсутствие язвенных кратеров слизистой оболочки пищевода.

Основными рентгенологическими признаками ГПОД считали наличие

желудочных складок выше диафрагмального уровня, контрастирование грыжевого мешка, отсутствие газового пузыря желудка, увеличение, либо сглаженность, угла Гиса, извитой ход пищевода.

2.1.4 Эзофагоманометрия

Эзофагоманометрию проводили аппаратом«SandhillScientific InSIGHTG3» (США).

Следовали рекомендациям руководства Д. С. Бордина, под редакцией профессора Л. Б. Лезебика, Москва 2009 г. [3].

Эзофагоманометрия давала возможность оценить функциональное состояние НПС, длину тела пищевода, перистальтику, функцию верхнего пищеводного сфинктера.

За 48 часов перед проведением эзофагоманометрии пациент воздерживался от приема препаратов из группы нитратов, антагонистов кальция, стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), блокаторов Н2 гистаминовых рецепторов, психолептиков, обезболивающих, антидепрессантов, холинолитики.

С целью обезболивания полость носа орошали раствором новокаина, затем, через нижний носовой ход и пищевод, в желудок, на глубину 50–60 см, проводили зонд, ориентируясь по его разметке. Выдерживали паузу в 5 минут, что позволяло пациенту адаптироваться к зонду. После чего приступали к I этапу исследования: «калибровка пациента». На этом этапе определялось базовое давление желудка.

Во время второго этапа оценивали давление покоя нижнего пищеводного сфинктера. По команде пациент делал глубокий вдох и выдох, затем задерживал дыхание и не глотал, в это время подтягивали зонд до подъема манометрической кривой, что соответствовало давлению покоя нижнего пищеводного сфинктера. Измерение давления покоя НПС проводили трехкратно.

Задачей третьего этапа была оценка расслабления нижнего пищеводного сфинктера при глотании. Пациент по команде проглатывал 5 мл воды. При глотании давление нижнего пищеводного сфинктера сравнивалось с базовым

давлением желудка, после чего поднималось до прежнего уровня. Данный этап проводили пятикратно.

На четвертом этапе исследования оценивали ответ пищевода на проглатывание воды. Датчик № 4 размещали проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера на 3 см. Пациент по команде проглатывал 5 мл воды, момент проглатывания отмечали маркером программы. Этап повторяли до 15 раз, интервал между повторами составлял в среднем 30 секунд.

На пятом этапе оценивалась функция верхнего пищеводного сфинктера. Проксимальный датчик зонда устанавливался в область верхнего пищеводного сфинктера, что в программе определялось как зона высокого давления. Аналогично предыдущим этапам пациент по команде проглатывал 5 мл воды, момент глотка маркировался программой. Этап повторяли пятикратно, интервал 30 секунд.

Полученные данные анализировались программой автоматически.

Основные показатели, которые нас интересовали – расположение НПС по отношению к крыльям носа, данный показатель в дальнейшем использовали для четкого позиционирования зонда при проведении pH-метрии; давление покоя и степень релаксации НПС в ответ на проглатывание воды; остаточное давление НПС; амплитуда перистальтической волны, исходя из которой, определяли эффективность моторики пищевода.

Сокращение расстояния между крыльями носа и НПС до 43 см и менее (N 43–48 см), побуждало думать о наличии ГПОД. Нормой давления покоя НПС считали показатели в пределах интервала от 8 до 25 мм рт. ст., нормальными значениями степени релаксации НПС в ответ на раздражитель считали значение 90–100 %, показатель оценки остаточного давления рассчитывался, исходя из разницы уровня внутрижелудочного давления и наименьшим значением давления НПС при «влажном» глотке. В норме остаточное давление НПС не превышает 8 мм рт. ст. Степень сжатия стенок пищевода (N 30–180 мм рт. ст.) и скорость распространения перистальтической волны (N > 8 см/с) в ответ на раздражитель определяли, как амплитуду перистальтической волны, при отклонении одного из

этих показателей моторику пищевода считали неэффективной.

2.1.5 Эндоскопическая ультрасонография

Эндоскопическая ультрасонография проводилась на УЗИ аппарате «Hitachi EUB 8500» (Япония), к которому подсоединяли эндовидеоскоп «Pentax EG 3870 UTK» (Япония) с вмонтированным в дистальный конец УЗИ датчиком, диапазон частот которого составляет 5–12 МГц. Диаметр рабочего канала у данной модели эндовидеоскопа 3,8 мм. Эндовидеоскоп вводили в пищевод, УЗИ датчиком выполняли измерение толщины слоев стенки пищевода. Исследование выполняли на дооперационном периоде, в ранние (3–7 сутки) и поздние (1–2 месяца) сроки, после аргонплазменной коагуляции. При проведении ультрасонографии так же имелась возможность визуальной оценки слизистой пищевода и забора биопсийного материала для морфологического исследования.

2.1.6 Суточный pH-мониторинг

Суточный мониторинг pH в пищеводе проводили пациентам с верифицированным диагнозом пищевод Барретта, до проведения АПК и после нее. Исследование выполняли аппаратом «Гастроскан-24» (Россия). Данный аппарат имеет возможность измерять кислотность в диапазоне 1,1–9,2 ед. pH. Система состоит из pH-метрического зонда диаметром 2,2 мм, имеющим три сурьмяных электрода для измерения кислотности и разъем для подключения к портативному ацидогастромонитору. Данные с электродов зонда считываются каждые 20 секунд. Полученные данные после завершения исследования обрабатывались компьютерной программой и выводились в графическом и текстовом режимах. Суточный мониторинг pH позволял установить наличие кислого гастроэзофагеального рефлюкса, время пребывания в пищеводе желудочного содержимого, пищеводный клиренс, корреляцию между рефлюксом и симптомами заболевания, дифференцировать патологический и

физиологический гастроэзофагеальный рефлюкс, учитывая, что физиологический рефлюкс возникает, в основном, после еды, не проявляется клинически, по времени короткий, так как быстро происходит очищение пищевода. Пороговым значением pH является 4,0, при показателях меньше этого показателя отмечали кислый гастроэзофагеальный рефлюкс. Исследование проводили натощак, за сутки до проведения исследования пациентам рекомендовали воздержаться от приема антихолиергических препаратов, антацидов и препаратов стимулирующих моторику ЖКТ, блокаторов протоновой помпы отменялись за 72 часа до исследования. Трансназально заводили pH-зонд, дистальный датчик, которого устанавливался на 5 см выше НПС. Позиционирование зонда осуществлялось по данным ранее проведенной эзофагоманометрии. Наружную часть зонда проводили в заушной области и фиксировали лейкопластырем.

В течение всего исследования пациенты вели дневник, где отражали: время приема пищи, время сна, появления дискомфорта или болей в грудной клетке и других симптомов, таких как рвота, регургитация, кашель.

Через сутки останавливаем исследование, переносили данные с регистратора в анализирующую компьютерную программу и проводили анализ.

При анализе полученных данных, обращали внимание на следующие параметры:

1) процент времени, при котором pH было ниже 4,0 – по данному показателю отличали патологический рефлюкс от физиологического. В норме этот показатель составляет 4,5–7 % от всего времени исследования;

2) процент времени в вертикальном положении, при котором pH ниже 4,0;

3) процент времени в горизонтальном положении, при котором pH ниже 4,0;

4) суммарное число эпизодов рефлюкса в сутки (при норме менее 46,9);

5) число длительных (более 5 минут) эпизодов рефлюкса в сутки (при норме менее 3,5);

6) самый продолжительный по времени эпизод рефлюкса (при норме

менее 9,4 мин).

На основании полученных данных высчитывали следующие показатели:

- индекс DeMeester = данные пациента – среднее значение + 1;
стандартное отклонение

- рефлюкс-индекс – общее количество эпизодов кислых рефлюксов в час в горизонтальном положении;

- пищеводный клиренс – отношение времени, при котором pH ниже 4,0 к числу рефлюксов.

2.2 Методика выполнения эндохирургического лечения

2.2.1 Первый этап хирургического лечения: аргонплазменная коагуляция

Показанием к проведению аргонплазменной коагуляции считалось морфологически подтвержденное изменение слизистой пищевода – метаплазия по кишечному типу и дисплазия низкой степени.

Все операции выполнены в условиях ИВЛ + ТВВА. Перед проведением коагуляции определялась граница кардиоэзофагеального перехода (проксимальный край желудочных складок, дистальный край палисадных сосудов слизистой оболочки пищевода), комплексно оценивалась слизистая пищевода (эндоскопия с высоким разрешением в комбинации с узкоспектральной эндоскопией). Отмечалось: длина сегмента Барретта с учетом Парижских критериев, тип рисунка измененной слизистой, наличие в нем гетерогенности. Учитывая все это, определялись границы аблации.

Оборудование: Видеоскоп SILVERSCOPE «Storz» (Германия) диаметром 9,3 мм, рабочей длиной 1 125 мм, диаметр рабочего канала 2,8 мм.

Электрохирургическая станция «ERBEVIO 300 D»с модулем APC. Использовали режим FORCED APC, мощность 35–50 Watts, скорость подачи аргона 1,5–2,0 л/мин. Монополярный электрод APC-Sonde диаметром 2,3 мм,

длиной 2 200 мм. После проведения обзорной эзофагоскопии проводили осмотр в узкоспектральном свете и ZOOM-эндоскопию, далее выполняли аргонплазменную коагуляцию измененных участков слизистой пищевода. Электрод заводили по каналу эндовидеоскопа, коагуляцию выполняли бесконтактно. Среднее время операции составило (14,47 ± 3,29) минут. Средний койко-день госпитализации для проведения АПК 2,65 ± 0,78.

2.2.2 Второй этап хирургического лечения: лапароскопическая фундопликация

Вторым этапом после АПКЛФ в модификации Nissen выполнили в 75,4 % наблюдений (52 пациента). 17 пациентов (24,6 % наблюдений) от проведения лапароскопической фундопликации воздержались, мотивируя это тем, что на контрольной эзофагоскопии с биопсией (и последующим морфологическим исследованием), отсутствовали данные за ПБ. Этим пациентам рекомендован в дальнейшем пожизненный прием ИПП с доказанной эффективностью (учитывая данные pH-метрии) и стимуляторов моторики ЖКТ по требованию.

Целями проведения ЛФ были следующие: формирование фундопликационной манжеты на кардиальном отделе пищевода, с целью создания зоны повышенного давления. Формирование и расположение фундопликационной манжеты ниже ножек диафрагмы. Формирование фундопликационной манжеты на калибровочном зонде диаметром 2,0 см во избежание стриктуры области пищеводно-желудочного перехода. Выполнение крурорафии, для предупреждения миграции манжеты в грудную клетку.

Оперативные вмешательства выполнены на лапароскопической стойке Karl Storz (Германия). Первый троакар (11 мм) вводили в мезогастрии слева от пупка, накладывали карбоксиперитонеум, после чего, под контролем лапароскопа (10 мм, 30°), устанавливали манипуляционные троакары: в эпигастральной области 11 мм для ретракции левой доли печени. По средней линии выше пупка и правой мезогастальной области 6 мм троакары для оперирующего хирурга, 6 мм

троакар по левому подреберью для тракции желудка ассистентом (рисунок 2).

Мобилизацию кардиального отдела желудка проводили ультразвуковым скальпелем«HARMONIC», путем пересечения следующих связок: желудочно-печеночная, желудочно-диафрагмальная, пищеводно-диафрагмальная, желудочно-пищеводная. После мобилизации вышеперечисленных связок по задней поверхности пищевода заводили инструмент «GoldFinger» фирмы «Ethicon», формируя окно, через которое выводили заднюю стенку дна желудка, последнюю сшивали с передней стенкой дна желудка на протяжении 2–2,5 см непрерывным серозно-мышечным швом, причем, первые два стяжка фиксировали к пищеводу для предупреждения синдрома «телескопа» (рисунок 3). Использовали шовный не рассасывающийся материал «V-Loc3/0», фирмы «Covidien» США. Данная нить имеет петельку на конце, продев через которую иголку после первого стежка нет необходимости формирования узла. Также у данного шовного материала имеются насечки для самофиксации, предотвращающие обратный ход нити и распускание сформированной манжеты. При ГПОД операцию завершали задней крурорафией.

Среднее время фундопликации составило (33,57 ± 7,41) мин.

Рисунок 2 – Расстановка троакаров при выполнении лапароскопической фундопликации

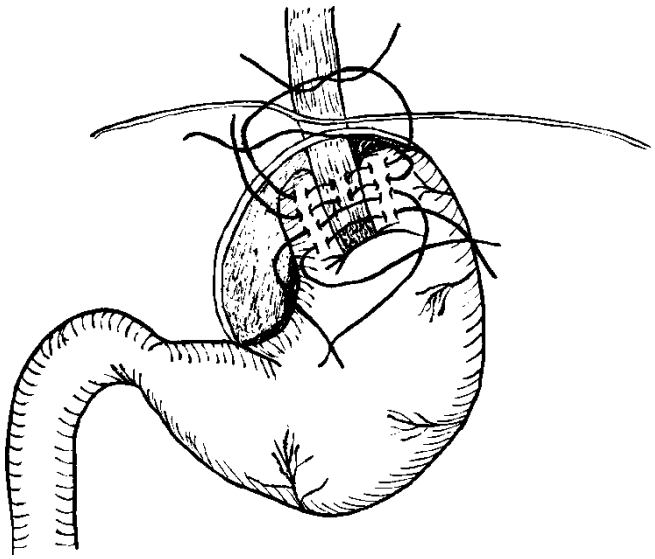

Рисунок 3 – Схема фундопликации по Nissen

2.3 Статистические методы исследования

Данные, полученные в результате проведенных исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической. Достоверность различий средних величин сравниваемых групп, определяли по критерию Стьюдента. Расчеты проводились на персональном компьютере с помощью программы статистической обработки «BIOSTAT».

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинико-инструментального обследования пациентов

3.1.1 Клинические проявления, длительность заболевания, сопутствующие заболевания

Самым распространенным симптомом у больных с ПБ являлась изжога, которая отмечена в 72,4 %. Вторым по частоте симптомом была отрыжка – 57,9 %. Симптом регургитации встречался в 21,7 %. Боли за грудиной и в эпигастрии встречались примерно в равных долях: 17,3 и 15,9 % соответственно. Из внепищеводных симптомов – кашель встречался в 7,2 %, дисфагия (5,7 %), боли в правом подреберье (5,7 %). Характер и частота симптомов заболевания представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Основные симптомы у больных с пищеводом Барретта

Жалобы	Число пациентов	
	абс.	% от общего числа пациентов
Изжога	50	72,4
Отрыжка	40	57,9
Регургитация	15	21,7
Боли за грудиной	12	17,3
Боли в эпигастрии	11	15,9
Кашель	5	7,2
Дисфагия	4	5,7
Боли в правом подреберье	4	5,7

Исходя из полученных данных, клинические проявления ПБ схожи с течением ГЭРБ, патогномоничных симптомов для ПБ не выявлено.

Двенадцать пациентов (17,4 %) имели сопутствующие заболевания: желчнокаменную болезнь (4), гипертоническую болезнь (4), варикозную болезнь

вен нижних конечностей (3), МКБ, хронический пиелонефрит (2), ишемическую болезнь сердца (2), цирроз печени (1), бронхиальная астма (1), аденома папиллы (гистологически – ворсинчатая аденома БДС со слабой дисплазией – 1), сахарный диабет 2 типа (1), язвенную болезнь (1).

Пять больных (7,2 %) имели проявления кардиовисцерального синдрома (синдром Бергмана), обусловленного наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и были оперированы после исключения патологии сердечно-сосудистой системы.

3.1.2 Эндоскопический скрининг пищевода Барретта

Эндоскопическое заключение ПБ, по данным эзофагоскопии, за период набора материала в группу исследования было установлено у 216 пациентов. Биоптаты брались из всех подозрительных участков. На рисунке 4 показаны варианты последующей морфологической оценки полученных биоптатов в процентном соотношении.

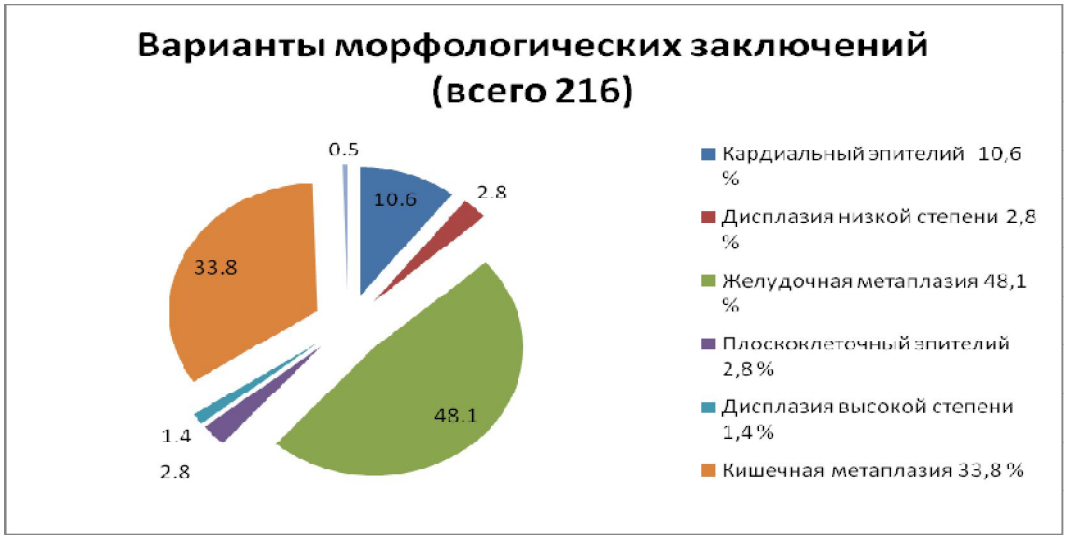

Рисунок 4 – Морфологическая оценка биоптатов

В дальнейшем проведено сопоставление эндоскопического и морфологического заключения. Морфологическое подтверждение пищевода

Барретта к первичному эндоскопическому заключению получено у 187 (86,5 %) пациентов. Из них: желудочная метаплазия – 104 (48,1 %), кишечная метаплазия – 73 (33,8 %), кардиальный эпителий – 23 (10,6 %), дисплазия низкой степени – 6 (2,8 %), многослойный плоскоклеточный эпителий – 6 (2,8 %), дисплазия высокой степени – 3 (1,4 %), аденокарцинома пищевода – 1 (0,5 %). Полученные данные – кардиальный эпителий – это дефект забора, ввиду неправильной интерпретации нахождения кардиоэзофагеального перехода.

Ниже, на рисунке 5, представлено соотношение эндоскопического и морфологического заключения в процентном соотношении.

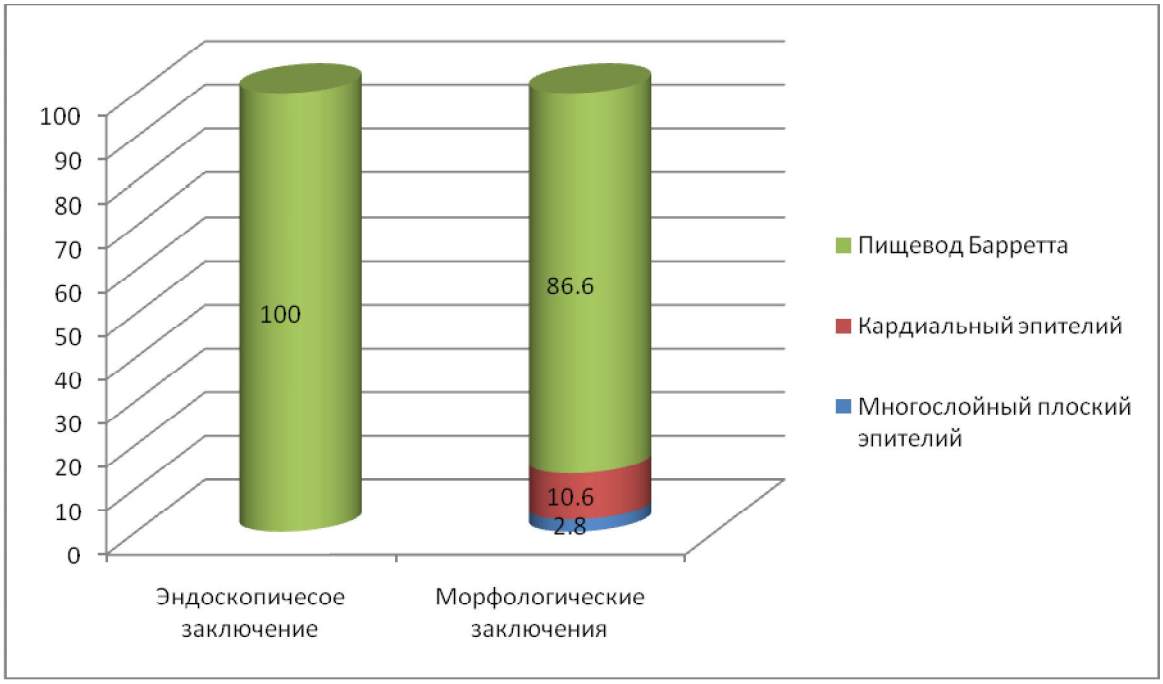

Рисунок 5 – Соотношение эндоскопического и морфологического заключения

Напротив, имелись эндоскопические заключения о неэрозивном, эрозивно-язвенном эзофагите без указания на ПБ, однако, гистологическое их заключение свидетельствовало о наличии ПБ. У 36 пациентов, из которых 7 пациентов (19,4 %) имели эндоскопическое заключение, соответствовавшее неэрозивному эзофагиту, у 29 пациентов (80,6 %) эндоскопическое заключение – эрозивно-язвенное поражение пищевода. На рисунке 6 представлено сопоставление морфологических данных к эндоскопической картине –

ошибочные заключения эндоскопистов (недодиагностика).

Рисунок 6 – Сопоставление морфологических данных к эндоскопическому заключению

Из этих 36 случаев «пропущенного» врачами-эндоскопистами ПБ, большинство морфологических заключений приходилось на долю желудочной метаплазии – 27 пациентов (75 %), кишечная метаплазия встречена у 9 пациентов (25 %). Случаев дисплазии не было. Таким образом, чувствительность составила 86,5 %, специфичность 80,5 %, точность 76,8 %.

Из описанного выше видны сложности эндоскопической диагностики ПБ. Еще сложнее дать эндоскопическое заключение при визуальной дифференцировке типа метаплазии/дисплазии, наличия, либо отсутствия таковой.

3.1.3 Морфологическая характеристика в группе исследования

После проведенной эзофагоскопии с биопсией все биоптаты отправлены на морфологическое исследование. По результатам исследований сформирована группа, в которую вошли 69 больных (случаи с КМ и ДНС). Больные с

верифицированной желудочной метаплазией исключены из группы исследования, им рекомендовано консервативное, либо оперативное, лечение (лапароскопическая фундопликация). Пациенты с дисплазией высокой степени и с аденокарциномой пищевода направлены на консультацию к онкологу.

В группе исследования пациенты распределены следующим образом: пациентов с кишечной метаплазией было 63 (91 %), пациентов с дисплазией низкой степени 6 (9 %) (рисунок 7).

Рисунок 7 – Распределение пациентов в процентном соотношении

На электронограммах представлены биоптаты с участками метаплазированного кишечного эпителия (рисунок 8), дисплазии низкой степени (рисунок 9). Окраска гематоксилином плюс эозином.

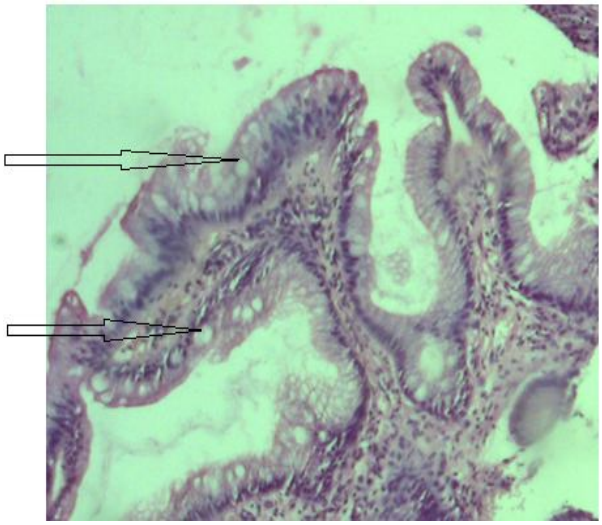

Рисунок 8 – Электронограмма биопсии слизистой с кишечной метаплазией. Стрелками показаны бокаловидные клетки

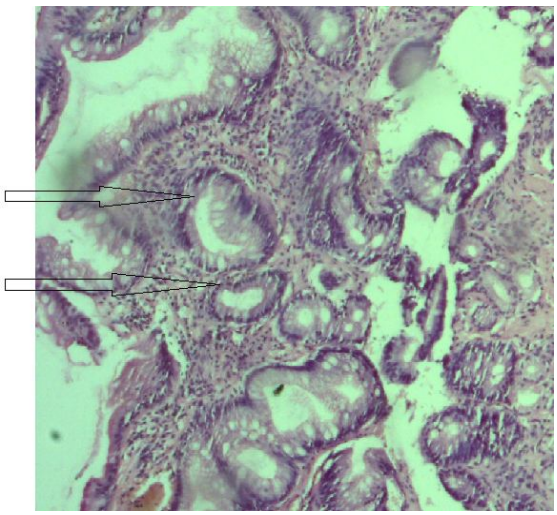

Рисунок 9 – Электронограмма слизистой с дисплазией низкой степени

Стрелками указаны железы с дисплазией низкой степени

3.1.4 Рентгенологическая диагностика

Всем пациентам на дооперационном этапе выполнена рентгеноскопия пищевода и желудка. У 54 (78,2 %) пациентов выявлена ГПОД (кардиальные грыжи – 52 пациента (96,3 %), кардиофундальные грыжи – 2 пациента (3,7 %).Из них: фиксированные ГПОД 39 больных (72,2 %), нефиксированне ГПОД 15 пациентов (27,8 %). У 15 пациентов (21,8 %) ПБ развился на фоне изолированного ГЭР. На рисунке 10 представлено процентное соотношение наличия, либо отсутствия ГПОД в группе исследования.

Рисунок 10 – Рентгенологическая диагностика

Ниже представлена рентгенограмма пациента с кардиофундальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (рисунок 11).

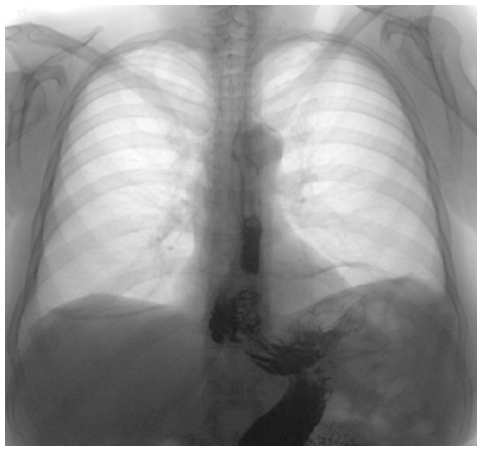

Рисунок 11 – Рентгенограмма пациента с кардиофундальной грыжей

При сопоставлении данных рентгенографии к длине сегмента Барретта. У пациентов с ГПОД (54 пациента): короткие сегменты зарегистрированы в 10 наблюдениях (18,5 %), длинные сегменты в 44 наблюдениях (81,5 %). В группе с изолированным ГЭРБ (15 пациентов), длина сегментов следующая: короткие сегменты – 12 пациентов (80 %), длинные сегменты – 3 пациента (20 %).

Процентное соотношение встречаемости длины сегмента Барретта к

отсутствию/наличию ГПОД представлено на рисунке 12.

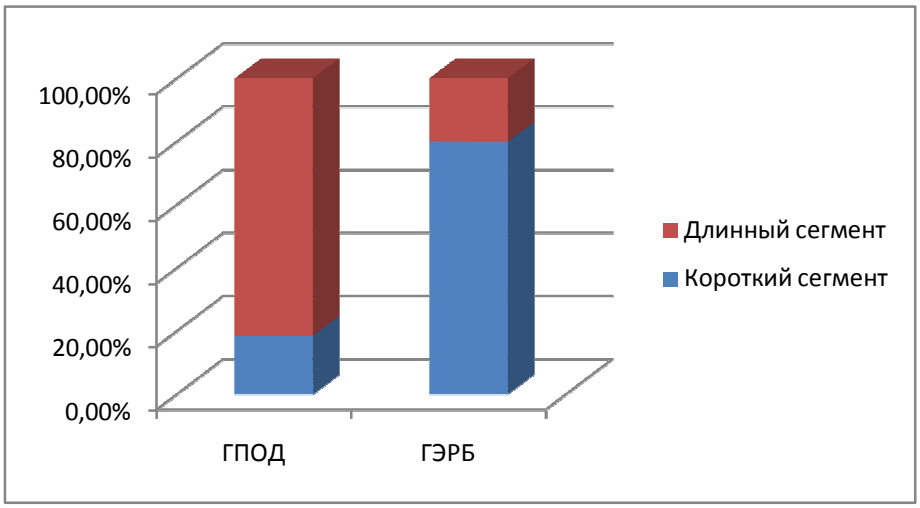

Рисунок 12 – Соотношение длины сегмента Барретта к наличию/отсутствию ГПОД

3.1.5 Эзофагоманометрия

Манометрия проводилась на дооперационном этапе и через месяц после АПК. Оценивались: давление НПС, средняя амплитуда перистальтической волны в дистальном отделе пищевода и неэффективная моторика пищевода, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты эзофагоманометрии

Параметры эзофагоманометрии	До АПК	После АПК	P
Давление покоя НПС, мм рт. ст. (N8–25)	6,0 ± 1,15	8,25 ± 1,7	p > 0,05
Средняя амплитуда перистальтической волны пищевода (N30–180 мм рт. ст.)	32,65 ± 3,5	39,35 ± 2,8	p > 0,05
Неэффективная моторика пищевода (% от количества больных)	60 %	50 %	—

У пациентовдо АПК среднее давление покоя в области НПС было ниже нормы, у пациентов после АПК среднее давление покоя НПС было на нижней границе нормы (значимых отличий нет p > 0,05).

Средняя амплитуда перистальтической волны в дистальном отделе пищевода до и после АПК была в пределах нормы. Неэффективная моторика пищевода встречена примерно в равных долях до и после АПК. Неэффективной моторикой пищевода считали наличие низкоамплитудных (< 30 мм рт. ст.) или не проведенных в дистальный пищевод 30 % и более глотков, а также скорость распространения перистальтической волны менее 8 см/с [4].

3.1.6 pH-метрия проводилась на дооперационном периоде и через 1 месяц после аргоно-плазменной коагуляции

Оценку выраженности гастроэзофагеального рефлюкса производили по следующим параметрам:

1) процент времени, при котором pH было ниже 4,0 – по данному показателю отличали патологический рефлюкс от физиологического. В норме этот показатель составляет 4,5–7 % от всего времени исследования;

2) процент времени в вертикальном положении, при котором pH ниже 4,0;

3) процент времени в горизонтальном положении, при котором pH ниже 4,0;

4) суммарное число эпизодов рефлюкса в сутки;

5) число длительных (более 5 минут) эпизодов рефлюкса в сутки;

6) самый продолжительный по времени эпизод рефлюкса;

7) клиренс пищевода;

8) связь рефлюкса с симптомами, положением тела, приемом пищи, физической активностью.

9) рефлюкс-индекс – число рефлюксов/час в горизонтальном положении

Полученные данные суточной pH-метрии пищевода пациентов до и после АПК представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительные показатели pH-метрии пациентов до и после АПК (M ± m)

Параметры pH-метрии	До АПК	После АПК
Число эпизодов кислотного рефлюкса	129,4 ± 12,8	110,2 ± 11,2
Количество эпизодов рефлюксов >5 мин	7,2 ± 1,4	6,2 ± 0,9
Количество эпизодов рефлюксов > 5 мин «стоя»	3,7 ± 0,7	3,9 ± 0,6
Количество эпизодов рефлюксов > 5 мин «лежа»	3,1 ± 0,9	3,0 ± 0,7
Наибольшая продолжительность эпизода (мин)	68,2 ± 12,9	54,16 ± 10,2
Общее время pH < 4 (мин)	192,5 ± 26,3	177,4 ± 32,9
Фракционное время pH < 4 (%)	17,8 ± 3,4	12,2 ± 2,3
Фракционное время pH < 4 «стоя» (%)	12,7 ± 2,0	11,6 ± 2,0
Фракционное время pH < 4 «лежа» (%)	13,2 ± 4,1	10,9 ± 3,8
Пищеводный клиренс (мин/рефл.)	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,4
Рефлюкс индекс (рефл./час)	5,2 ± 1,1	6,0 ± 0,8
Индекс DeMeester	64,83 ± 11,7	62,97 ± 10,9

Количество эпизодов кислотного рефлюкса до и после АПК было значительно выше нормы (N – 46,9): до АПК 129,4 ± 12,8; после АПК 110,2 ± 11,2 (значимых отличий нет $p > 0,05$). Количество длительных эпизодов рефлюкса (> 5 минут) также было превышено до и после АПК (N – 0,8 ± 1,2), причем до АПК больше – 7,2 ± 1,4, чем после АПК – 6,2 ± 0,9. Количество эпизодов рефлюкса в дневное и ночное время до и после АПК существенно не различалось. По длительности рефлюкса большие значения получены в период до АПК 68,2 ± 12,9, против – после АПК 54,16 ± 10,2, однако, достоверность не статистически значима.

Время закисления пищевода превосходило нормальные показатели (N – 4,5 %) в несколько раз и составило до АПК 192,5 ± 26,3, после АПК 177,4 ± 32,9.

Большие нарушения пищеводного клиренса отмечены до АПК и составили (2,0 ± 0,4) мин/рефл., против – после АПК (1,9 ± 0,4) мин/рефл.

Показатели рефлюкс-индекса до и после АПК составили 5,2 ± 1,1 и 6,0 ± 0,8 соответственно, что так же достоверно не различимо $p > 0,05$. При анализе индекса DeMeester показатели до и после АПК составили (64,83 ± 11,7)/ (62,97 ± 10,9) (значимых отличий нет $p > 0,05$).

3.1.7 Уточняющие эндоскопические методики диагностики пищевода Барретта

Основываясь на классификации, предложенной M. Kara 2006 г. [75], уточненной R. Singh 2008 г. [113], проведена оценка типов рисунка сегмента Барретта:

- тип A – округлые ямки и регулярный сосудистый рисунок;
- тип B – виллезные/гребневидные ямки и регулярный сосудистый рисунок;
- тип C – отсутствие ямок и регулярный сосудистый рисунок;
- тип D – искаженные ямки и нерегулярный сосудистый рисунок.

По данным вышеуказанных авторов, в их наблюдениях тип A соответствовал желудочной метаплазии, типы B и C – кишечной метаплазии, тип D – дисплазии различной степени. Показанная диагностическая точность составила 87,9 %.

Следует отметить, что при использовании данной классификации, у одного больного часто сочетаются различные типы рисунка, это обусловлено мозаичностью сегмента Барретта, в котором встречаются различные виды метаплазии/дисплазии. При определении типа рисунка сегмента Барретта мы относили к тому или иному виду, учитывая данные преобладающей узкоспектральной эндоскопии.

Мы сопоставили эндоскопическую характеристику в NBI режиме к имеющимся морфологическим данным.

Из включенных в группу исследования 69 пациентов к A типу рисунка сегмента Барретта отнесен 1 пациент (1,5 %), B тип у 51 пациента (74 %), C тип у 10 пациентов (14,5 %), D тип у 7 пациентов (10 %).

При сопоставлении морфологического заключения и типов рисунка сегмента Барретта, мы имели следующие данные: при КМ (63 случая) встречались все типы рисунков. А тип – 1 больной (1,6 %), В тип у 51 пациента (81 %), С тип встретился у 9 пациентов (14,2 %), D в 2 наблюдениях (3,2 %). У пациентов с ДНС (всего 6 наблюдений) А, В типы не определены, С тип у 1 пациента (16,7 %), D тип в 5 наблюдениях (83,3 %). Процентное соотношение типов рисунка сегмента Барретта представлено на рисунке 13.

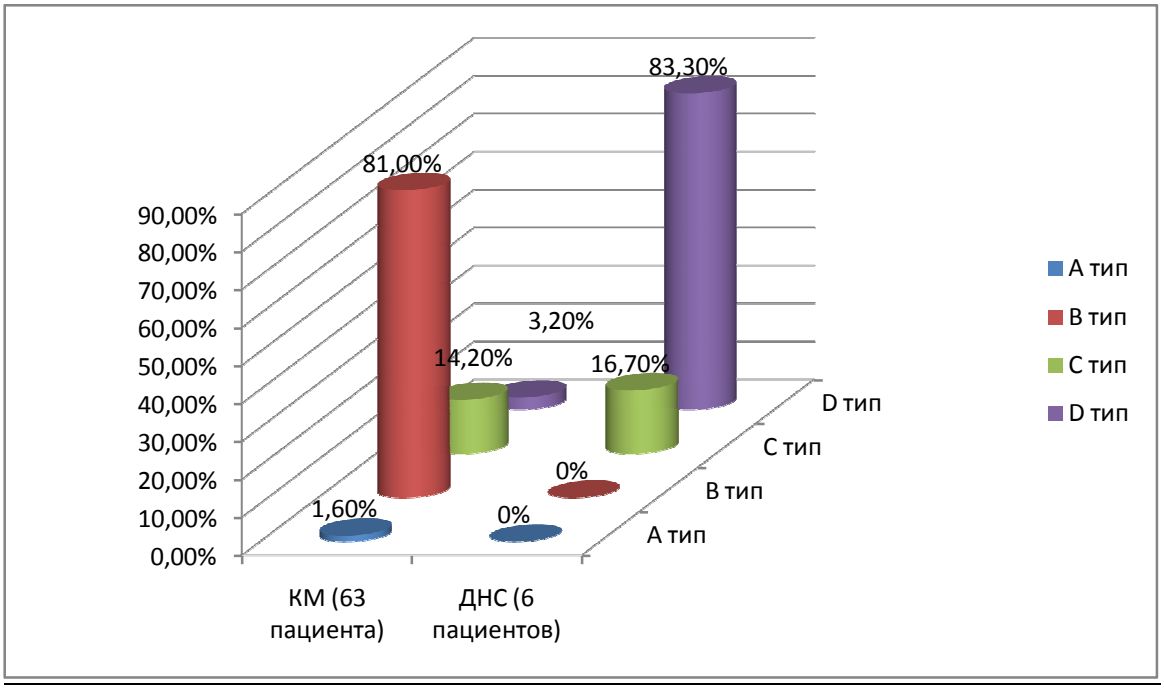

Рисунок 13 – Процентное соотношение типов рисунков в сегменте Барретта

Мозаичность сегмента Барретта встретилась в 27 наблюдениях (39 %). Наиболее часто, 17 пациентов (63 %), сочетались А и В типы рисунка, сочетание В, С типов отмечено в 4 наблюдениях (14,8 %), у 6 пациентов (22,2 %) определено сочетание В и D типов рисунка сегмента Барретта.

Вышеизложенное может помочь в определении границ аблации путем сопоставления типа рисунка к виду метаплазии/дисплазии

Эндоскопически слизистая пищевода оценена с использованием классификации эзофагитов (подгруппа Барретта), принятая согласно Монреальскому консенсусу в 2004 г., где, все случаи наличия метаплазии в

пищеводе, были разделены на длинный и короткий сегменты. Диагноз длинного сегмента Барретта выставлялся при распространении измененного эпителия в пищеводе выше уровня КЭП на 3 см и более, короткого сегмента принималась протяженность измененного эпителия от 1 до 3 см.

В наших наблюдениях длинный сегмент ПБ у 47 пациентов, что составило 68,1 %, короткий сегмент ПБ у 22 пациентов (31,9 %). Большинство пациентов (68,1 %) имели длинный сегмент ПБ, средняя длина которого составила (4,4 ± 1,2) см. Ниже, в таблице 6 и на рисунке 14, показано распределение пациентов по длине сегмента Барретта.

Таблица 6 – Распределение пациентов по длине сегмента Барретта

Длина сегмента ПБ	Число пациентов	
	абс.	%
Длинный сегмент (> 3см)	47	68,1
Короткий сегмент (1–3 см)	22	31,9
Всего	69	100

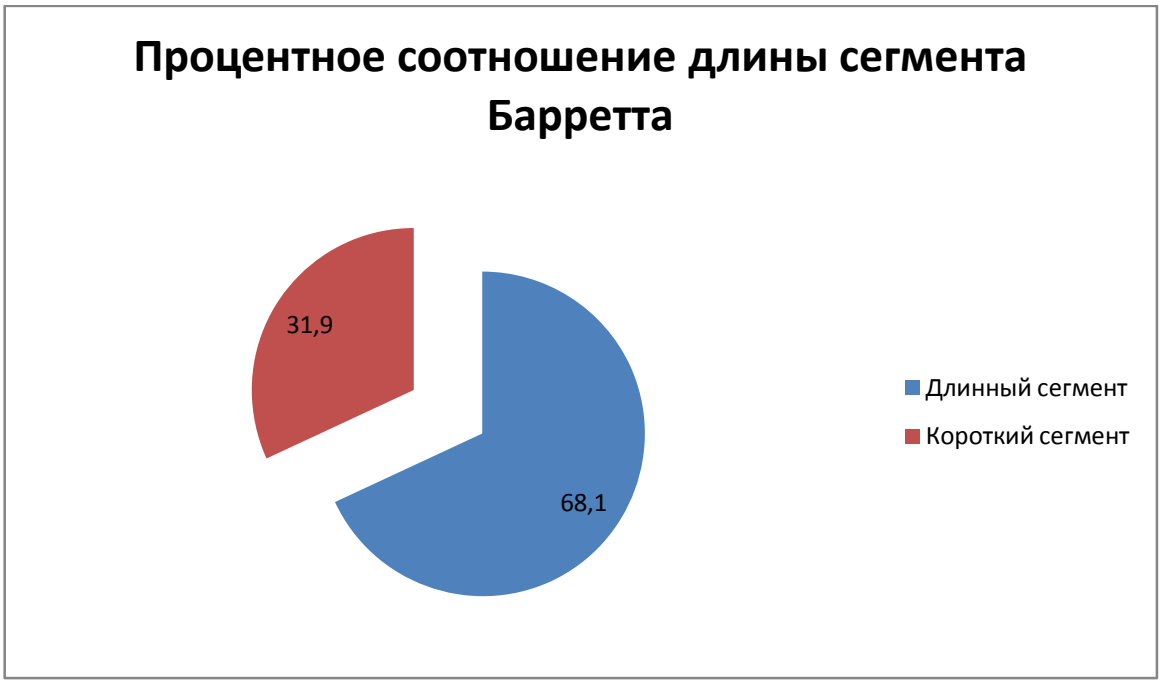

Рисунок 14 – Распределение пациентов по длине сегмента Барретта

Следует отметить, что ДНС встречена только в длинных сегментах

Эндоскопическая картина степени выраженности эзофагита оценивалась по классификации Los Angeles 1996. Рефлюкс эзофагит A не отмечен, рефлюкс эзофагит B – 14 пациентов (20,3 %), рефлюкс эзофагит C 19 пациентов (27,5 %), рефлюкс эзофагит D 36 пациентов (52,2 %). Данные представлены на рисунке 15.

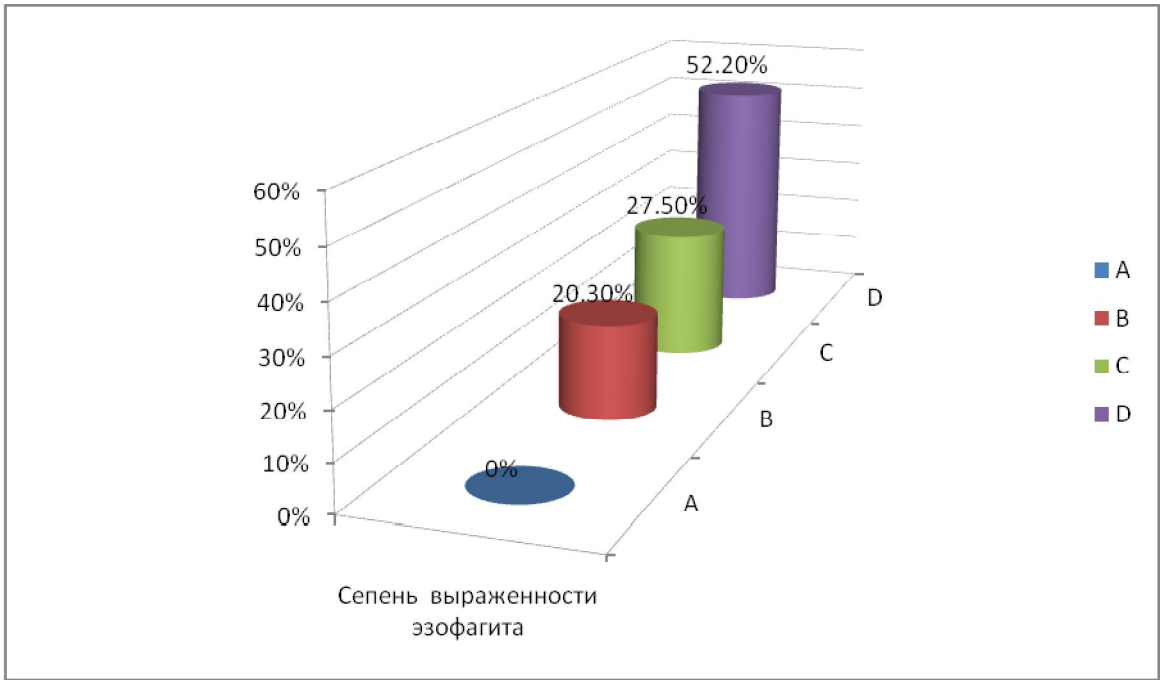

Рисунок 15 – Степень эзофагита у пациентов по классификации по Los Angeles 1996

3.1.8 Эндосонография

Для оценки степени выраженности изменения стенки пищевода использовали эндосонографическое исследование. Исследование проводили на различных периодах лечения: № 1 – при отсутствии какого либо лечения, № 2 – через 8 недель после проведенного курса консервативной терапии (дооперационный этап), № 3 – в раннем послеоперационном периоде (5–8 сутки), № 4 – через 1 месяц после аблации, № 5 – через 2 месяца после аблации. В таблице 7 представлены результаты эндосонографии на различных этапах лечения.

Таблица 7 – Динамика изменения стенки пищевода в различные сроки эндоскопического лечения

Слой / Этапы лечения	Слизистый слой	Мышечный слой	Общая толщина пищевода
1. Пациенты без лечения	3,1 ± 1,32	4,6 ± 1,2	10,32 ± 1,32
2. До проведения АПК (после проведенного курса медикаментозной терапии)	1,9 ± 0,27	3,45 ± 0,91	5,925 ± 1,46
3. Ранний п/о период (5–8 сутки после АПК)	3,6 ± 0,46	5,43 ± 0,61	12,85 ± 0,29
4. Поздний п/о период (1 месяц после АПК	2,82 ± 1,17	3,13 ± 0,87	6,55 ± 1,66
5. Поздний п/о период (2 месяца после АПК	2,5 ± 0,89	2,9 ± 0,73	6,2 ± 1,21

При анализе эндосонографических данных в различные периоды лечения, мы получили следующие результаты: толщина стенки пищевода при отсутствии какого-либо лечения (этап № 1) сопоставима с результатами измерений в ранний период после проведенной АПК (3 этап) и составляла10,32 ± 1,32 и 12,85 ± 0,29, где $p > 0,05$. При сопоставлении результатов 1-го и 2-го периода лечения: (10,32 ± 1,32)/(5,925 ± 1,46) соответственно, и здесь $p < 0,05$. После проведенного курса медикаментозного лечения (этап № 2) и проведенной АПК (этап № 3), показатели следующие: (5,925 ± 1,46)/(12,85 ± 0,29), что достоверно различимо $p < 0,01$. Результаты на фоне 2-го и 4-го этапов лечения существенно не различались и составили (5,925 ± 1,46)/(6,55 ± 1,66) где $p > 0,05$. Также не было достоверной разницы на 4-ом и 5-ом периоде лечения: (6,55 ± 1,66)/(6,2 ± 1,21) ($p > 0,05$).

На рисунках 16 и 17 представлена динамика изменения толщины стенки пищевода на различных этапах лечения.

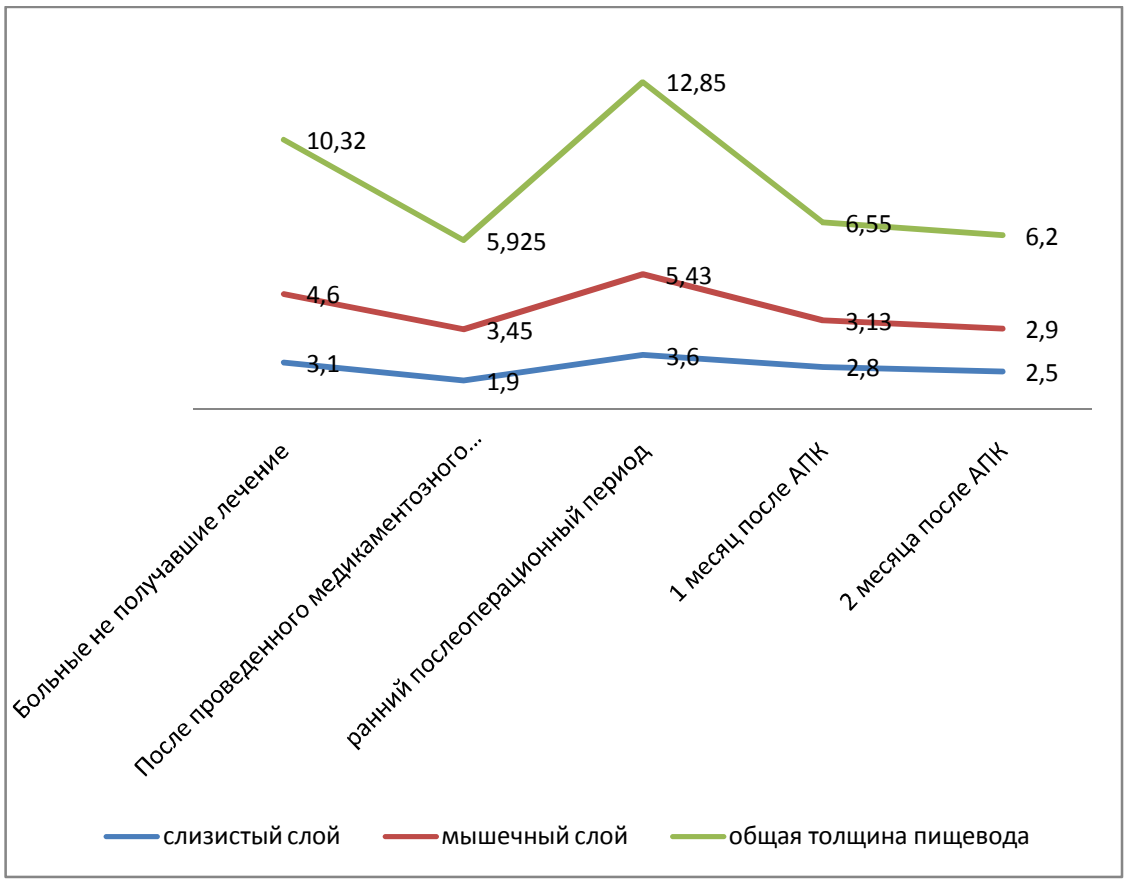

Рисунок 16 – Динамика изменения толщины стенки пищевода

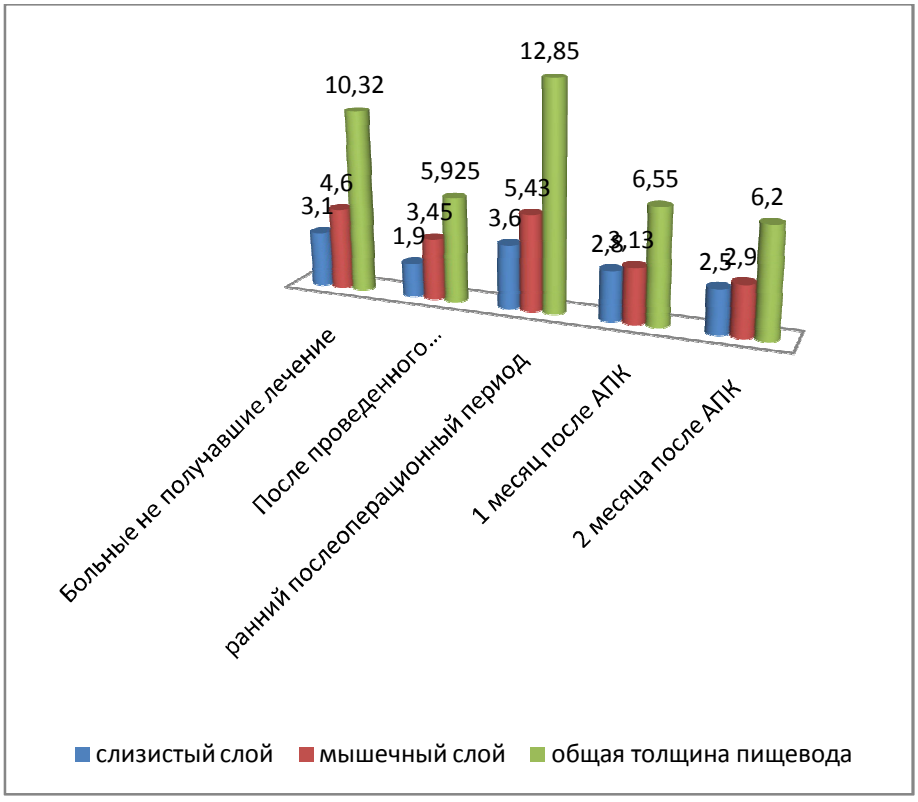

Рисунок 17 – Изменения толщины стенки пищевода

На рисунке 18 показана эндосонографическая картина стенки пищевода на фоне проводимого медикаметозного лечения ИПП, где D1 – общая толщина стенки пищевода (4,5 мм), D2 – толщина слизистой пищевода (1,7 мм).

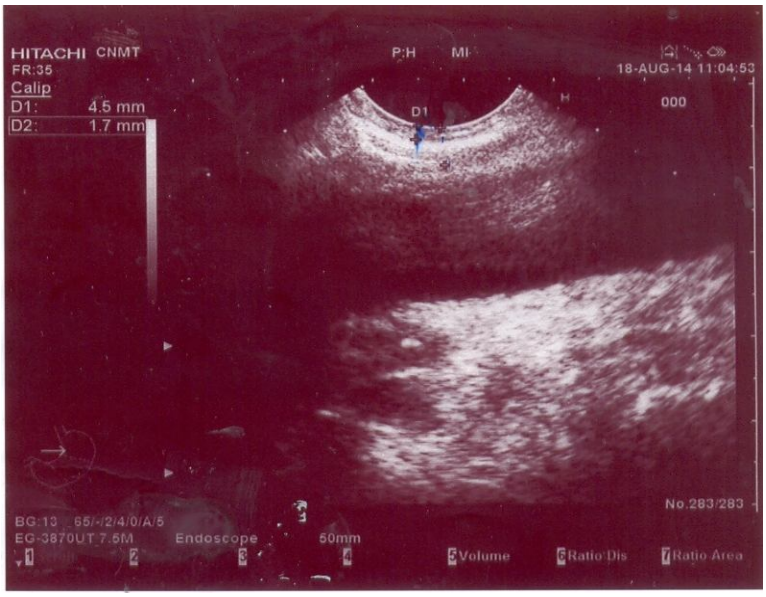

Рисунок 18 – Эндосонография на фоне лечения ИПП

На рисунке 19 показана эндосонографическая картина стенки пищевода через 7 дней после проведения АПК, где D1 – толщина мышечной стенки пищевода (2,8 мм), D2 – толщина слизистой пищевода (4,5 мм)

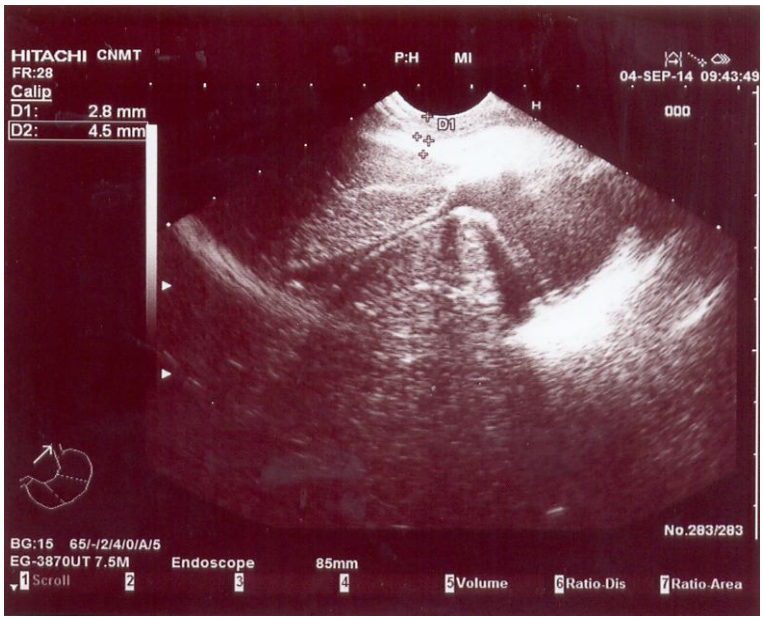

Рисунок 19 – Неделя после АПК

На рисунке 20 показана эндосонографическая картина стенки пищевода на 5 сутки после проведения АПК, где D1 – общая толщина стенки пищевода (13,0 мм). Дифференцировка слоев пищевода резко затруднена, стенка пищевода отечна.

Рисунок 20 – Пятые сутки после АПК

На рисунке 21 показана эндосонографическая картина стенки пищевода через 1 месяц после проведения АПК, где D1 – толщина слизистой пищевода (1,9 мм), D2 – толщина мышечного слоя пищевода (2,1 мм).

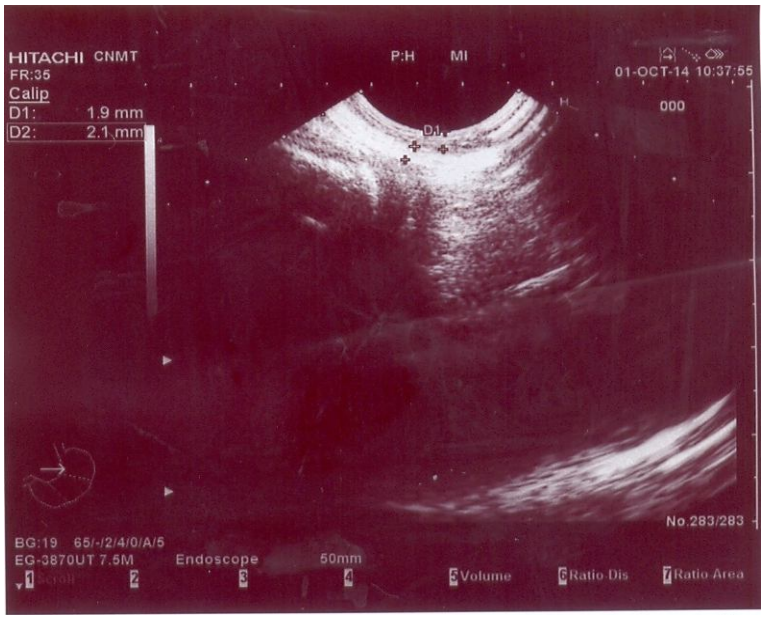

Рисунок 21 – Месяц после АПК

3.2 Динамика морфологических заключений после проведенной аргоно-плазменной коагуляции

Морфологические данные через 1 месяц после АПК оценены у 60 пациентов (9 пациентов прооперированы после АПК на 4–7 сутки). Во всех случаях, при контрольной ЭГДС, после проведенного сеанса АПК, выполнена мультифокальная биопсия, согласно Сиэтлскому протоколу, и всех подозрительных мест. Морфологические заключения распределились следующим образом: хронический эзофагит – 25 пациентов (41,7 %), эрозивный (эрозивно-язвенный) эзофагит – 16 пациентов (26,7 %), метаплазия желудочного типа – 14 пациентов (23,3 %), кишечная метаплазия – 5 пациентов (8,3 %), данных за дисплазию не выявлено. В таблице 8 представлено распределение больных по морфологическому заключению в динамике.

Таблица 8 – Динамика морфологических данных после АПК

Морфология	Число пациентов	
	абс.	%
Хронический эзофагит	25	41,7
Эрозивный (эрозивно-язвенный эзофагит)	16	26,7
ЖМ	14	23,3
КМ	5	8,3
Дисплазия низкой степени	0	0
Всего	60	100 %

Таким образом, реэпителизация многослойным плоским эпителием произошла у 41 пациента (68,4 %), у 14 (23,3 %), пациентов определялась ЖМ, КМ – 5 пациентов (8,3 %). На рисунке 22 показана динамика морфологических заключений после проведенной АПК

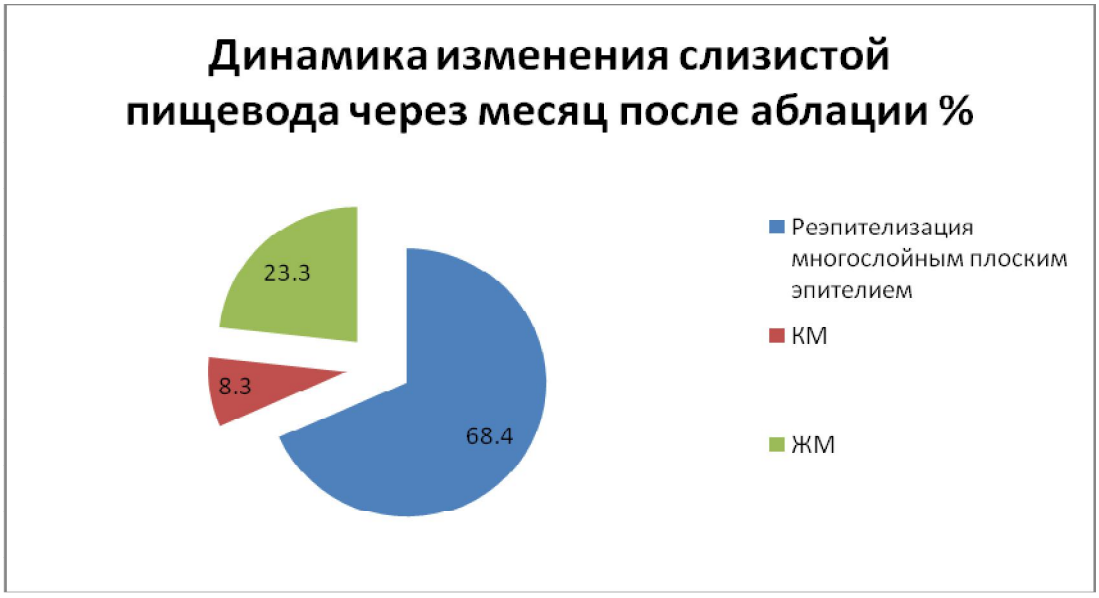

Рисунок 22 – Контрольное морфологическое исследование через месяц после АПК

Также оценена динамика эндоскопической картины (Los-Angeles 1996) представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика эндоскопической картины на различных этапах лечения

Степень выраженности эзофагита	До АПК		Через 1 месяц после АПК		Через 6 месяцев после комплексного лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	—	—	5	7,2	47	68,1
B	14	20,3	23	33,3	12	17,4
C	19	27,5	34	49,3	9	13
D	36	52,2	7	10,2	1	1,5

По результатам гистологического исследования сеансы повторной АПК проведены у 5 пациентов (8,3 %) с КМ, в дальнейшем у одного из них через месяц после повторной АПК, сохранялся участок слизистой с КМ, подтвержденный морфологически, этому пациенту проведен еще 1 сеанс АПК, после которого удалось добиться реэпителизации слизистой пищевода многослойным плоским эпителием. Ниже на рисунке 23 представлена микрофотография

реэпителизированного плоского эпителия.

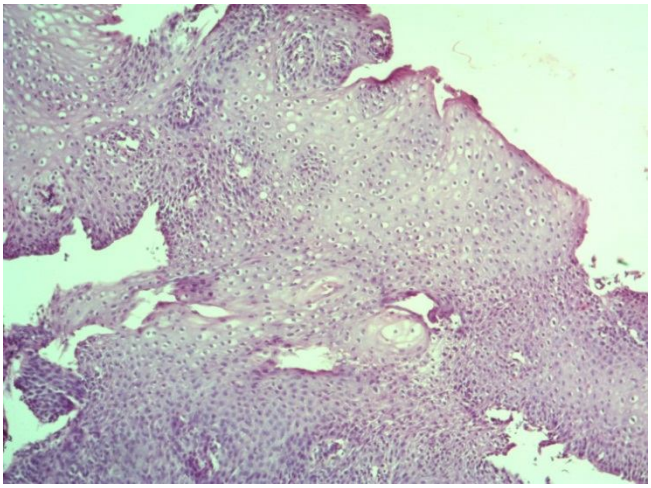

Рисунок 23 – Многослойный плоский эпителий

3.2.1 Наблюдение за пациентами после проведения аргоно-плазменной коагуляции

В послеоперационный период отмечены следующие жалобы: 56 пациентов (81,2 %) предъявляли жалобы на боли за грудиной, дисфагию – 42 наблюдения (60,9 %), гипертермию – 11 пациентов (15,9 %). У двух (2,9 %) пациентов выявлен реактивный гидроторакс, плевральной пункции не потребовалось. Рисунок 24 демонстрирует малый правосторонний гидроторакс.

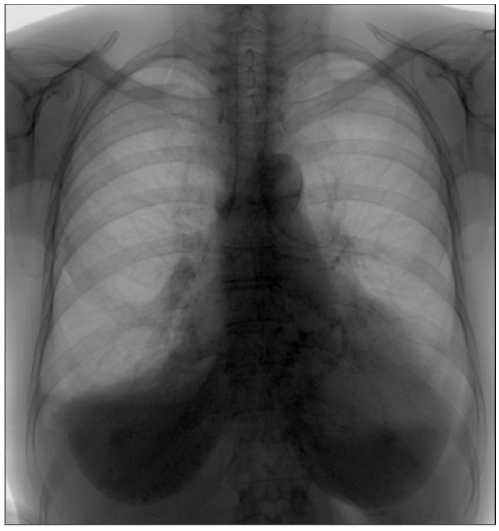

Рисунок 24 – Малый гидроторакс

С целью купирования болей и гипертермии назначались НПВС (метамизол натрия 50 % – 2,0 2 р/д в/м), с целью купирования дисфагии назначалась суспензия (оливковое масло, дексаметазон, анальгин, папаверин, димедрол**).** Также проводилась антисекреторная терапия (нексиум 40 мг/сут). На фоне лечения дисфагия купировалась у 39 пациентов (92,9 %). В 3 (7,1 %) наблюдениях консервативно дисфагию разрешить не удалось. На рентгенографии в данных случаях определялась стриктура нижней трети пищевода. Проведены баллонные дилатации пищевода под Rg контролем (баллон фирмы Cookd 20 L80 мм). Баллон заводили через рот, позиционировали по месту стриктуры, давление в баллоне создавали 2 атм., при экспозиции 5 минут (рисунок 27), дисфагия разрешена во всех случаях. На рисунках 25 и 26 показано формирование стриктуры, после проведенной АПК.

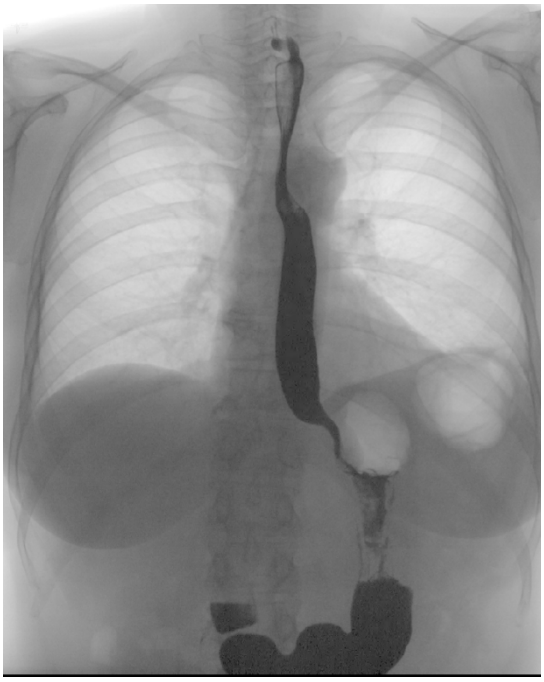

Рисунок 25 – Рентгенография (прямая проекция). Стриктура нижней трети пищевода

Рисунок 26 – Рентгенография (боковая проекция). Стриктура нижней трети пищевода

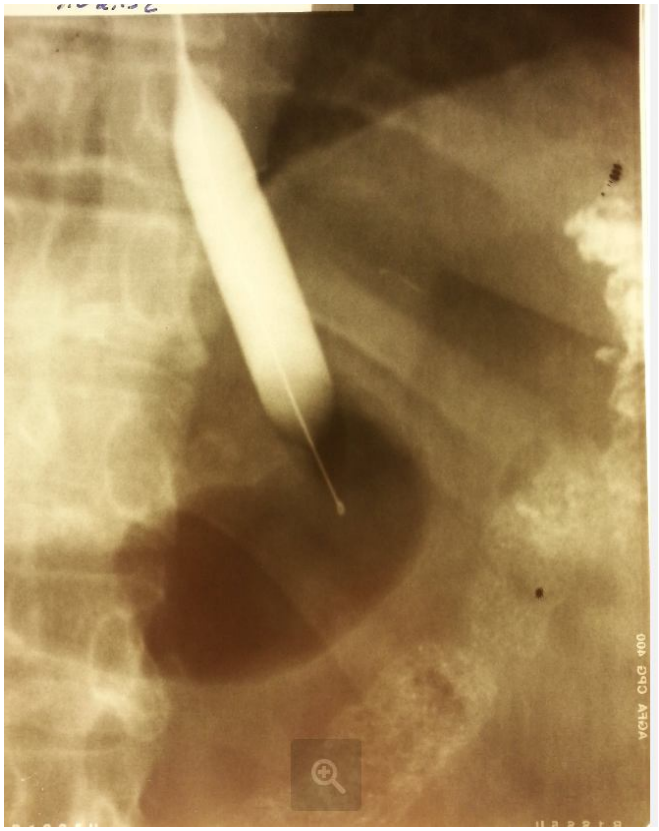

Рисунок 27 – Рентгенография проведения баллонной дилатации стриктуры пищевода

3.3 Второй этап хирургического лечения и его особенности

Вторым этапом хирургического лечения мы проводили ЛФ.

ЛФ проведена у 52 пациентов (75,4 %), остальные 17 пациентов (24,6 %) воздержались, мотивируя это отсутствием ПБ и минимальными клиническими проявлениями ГЭРБ на фоне проводимой адекватной (доказанной по данным pH-метрии) медикаментозной антисекреторной терапии. В девяти случаях (17 %) фундопликация проведена на 4–7 сутки после АПК, остальным (43 пациента – 83 %) фундопликация проведена не ранее, чем через 1 месяц после АПК. В 34 случаях в дополнение к фундопликации выполнена крурорафия (65,4 %). Симультанно с фундопликацией выполнены: холецистэктомия у 4 пациентов, трансдуоденальная папиллэктомия – у 1 пациента. У 9 пациентов (17 %), которым фундопликация проведена в ранние сроки после АПК, 4–7 сутки – интраоперационно отмечен значительный отек пищевода и периэзофагит. На рисунке 28 представлена фотография интраоперационной картины.

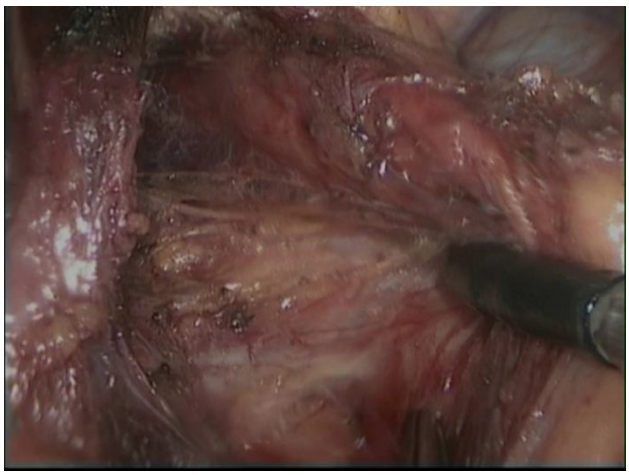

Рисунок 28 – Выраженный периэзофагит в ранние сроки после проведенной АПК

Эти пациенты в послеоперационном периоде в 100 % случаев предъявляли жалобы на дисфагию.

3.4 Отдаленные результаты лечения комплексного лечения пациентов с пищеводом Барретта

В отдаленном периоде оценивались клинические проявления заболевания – изжога отмечена в 11,5 % наблюдений, что составило 6 пациентов, при этом индекс DeMeester составил 29,43 ± 12,3, жалобы на периодические боли за грудиной предъявили 4 пациента (7,7 %). Контрольное исследование (ЭГДС + биопсия) после лапароскопической фундопликации проводили не ранее, чем через шесть месяцев, во избежание повреждения антирефлюксной манжеты. Эзофагогастродуоденоскопия с мультифокальной биопсией проведена 52 больным, что составило 100 % наблюдений, пролеченных по предлагаемому алгоритму: медикаментозное лечение не менее 8 недель, АПК, медикаментозное лечение не менее 4 недель, ЛФ. В трех случаях (5,7 %) морфологическое заключение соответствовало КМ, следует отметить, что у этих же пациентов был рецидив рефлюкса без рецидива ГПОД (данным больным проведены динамические Rg-скопия пищевода и желудка, манометрия пищевода, pH-метрия). Данных за ДНС, ДВС, АКП при контрольном морфологическом исследовании не получено.

3.5 Клинический пример

Пациент Р. 54 года поступил в хирургическое отделение гастроэнтерологичекого центра НУЗ ДКБ на станции Новосибирк-Главный 12.03.13. с Ds:ГЭРБ. ГПОД. Пищевод Барретта.

Из анамнеза: считает себя больным в течение года, когда стал отмечать периодически возникающую изжогу, отрыжку воздухом, загрудинные боли при глотании, дисфагию. Должного значения своему состоянию здоровья не придавал, не лечился, за медицинской помощью не обращался. Усиление вышеперечисленных симптомов привело к обращению к терапевту поликлиники по месту жительства. Были назначены: Омепрозол 20 мг × 2 р/д, Маалокс по

1 таблетке 4 раза в день, рекомендовано проведение ЭГДС. Назначенные препараты больной принимал нерегулярно, только при усилении изжоги. По истечении еще 2-х месяцев обратился на консультацию к гастроэнтерологу. Установлен Ds: ГЭРБ. Назначено: Нольпаза по 20 мг × 2 р/д, ганатон 50 мг × 2 р/д. Рекомендовано: настоятельное проведение ЭГДС, pH-метрии пищевода, повторный осмотр с результатом.

По данным pH метриии выявлен смешанный рефлюкс. Индекс Деместер составил 95,36 (рисунок 29).

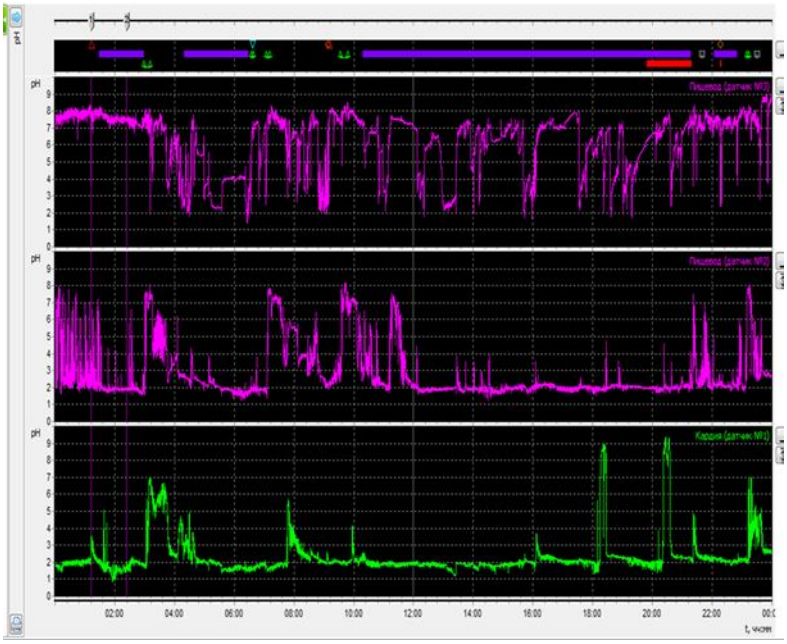

Рисунок 29 – pH-метрия пациента Р

Проведена ЭГДС: пищевод и кардия: в нижней трети пищевода выраженная гиперемия слизистой, разрыхлена, с язвенным дефектом до 0,5 см в диаметре, который прикрыт налетом фибрина. Взята биопсия. Кардия не смыкается. Зубчатая линия смещена на 3 см выше уровня диафрагмы. Умеренное количество слизи в желудке, с примесью желчи. Умеренная диффузная гиперемия слизистой желудка. Складки желудка средних размеров, эластичные, извитые, перистальтика удовлетворительная. Привратник округлой формы, зияет. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, деформации нет, умеренная гиперемия слизистой, складки эластичные, постбульбарный отдел

проходим.

Заключение: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивно-язвенный эзофагит. Пищевод Барретта? Поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.

Гистологическое заключение: в присланном материале фрагменты слизистой пищевода, покрытые частично железистым, частично многослойным плоским эпителием, тканевой детрит, фибрин, спадающиеся лейкоциты. В строме фиброз, неравномерно выраженная очаговая воспалительная инфильтрация, очаги гиперплазии желез. В железистом эпителии – участки кишечной метаплазии с большим количеством бокаловидных клеток. В дне язвы грануляционная ткань. Заключение: хронический эрозивно-язвенный эзофагит. Пищевод Барретта метаплазия по кишечному типу.

На повторном осмотре гастроэнтерологом рекомендовано продолжить назначенную терапию в течение 2-х месяцев, с последующей контрольной ЭГДС.

По истечении 2-х месяцев медикаментозного лечения проведена контрольная ЭГДС: пищевод и кардия: в нижней трети пищевода слизистая гиперемирована в виде очага пламени, разрыхлена, с единичной эрозией до 3 мм.и гиперплазией слизистой. Взята биопсия. Кардия не смыкается. Зубчатая линия смещена на 3 см выше уровня диафрагмы. Умеренное количество слизи в желудке, с примесью желчи. Умеренная диффузная гиперемия слизистой желудка. Складки желудка средних размеров, эластичные, извитые, перистальтика удовлетворительная. Привратник округлой формы, зияет. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, деформации нет, умеренная гиперемия слизистой, складки эластичные, постбульбарный отдел проходим.

Заключение: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный рефлюкс-эзофагит С. Пищевод Барретта. Поверхностный гастродуоденит. Дуодено-гастральный рефлюкс (рисунок 30).

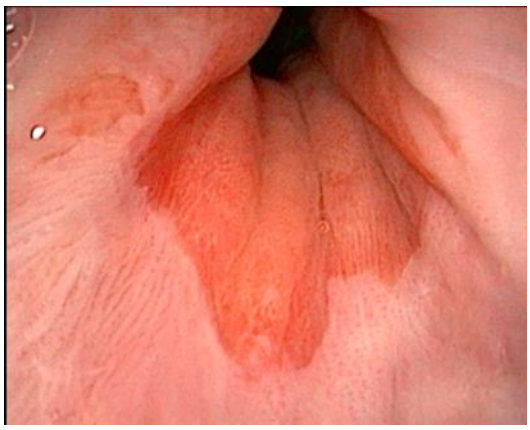

Рисунок 30 – Эндофотография пациента Р. – после медикаментозного лечения

Гистологическое заключение: фрагменты слизистой пищевода частично покрыты многослойным плоским, частично железистым эпителием с метаплазией кишечного типа, с большим количеством бокаловидных клеток. Заключение: хронический эзофагит. Пищевод Барретта, кишечный тип метаплазии.

Пациент консультирован хирургом, проведена АПК (рисунки 31 и 32).

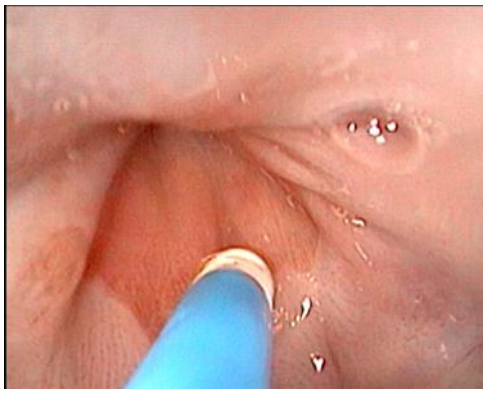

Рисунок 31 – Эндофотография пациента Р. – проведение аблации

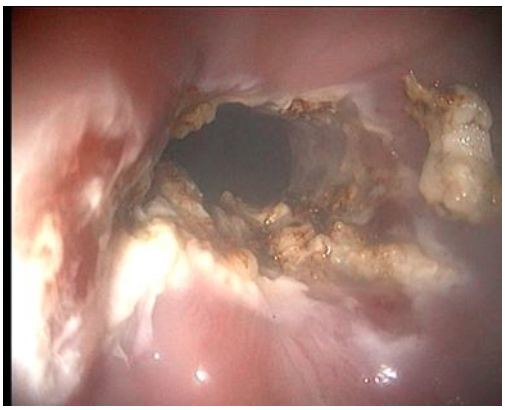

Рисунок 32 – Эндофотография пациента Р. Вид слизистой пищевода после проведения аблации

В дальнейшем пациенту назначена медикаментозная терапия в течение месяца, затем проведена ЭГДС с биопсией. На контрольной ЭГДС: пищевод свободно проходим, на слизистой в нижней трети белесые рубцы после коагуляции. Кардия смыкается не полностью. Зубчатая линия смещена выше диафрагмы. В желудке небольшое количество слизи и желчь. Слизистая желудка умеренно гиперемирована. Кладки рельефны, хорошо расправляются воздухом. Перистальтика активная. Привратник округлой формы проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы. Слизистая ДПК гиперемирована, отечна, постбульбарный отдел без особенностей.

Заключение: состояние после АПК. ГПОД. Поверхностный гастродуоденит.

Гистологическое заключение: все биоптаты представлены фрагментами зрелого утолщенного неороговевающего плоского эпителия с минимальными проявлениями дистрофии. Элементов желудочной метаплазии и морфологических данных за пищевод Барретта – нет.

Рентгенография: при обзорной Rg-скопии органов брюшной полости пневматизированы петли кишечника, газовый пузырь сформирован натощак, малых размеров, округлой формы, расположен в типичном месте. Акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходим, просвет не изменен, складки слизистой продольные, в нижней трети расширены, ампула формируется на вдохе на непродолжительное время. Угол Гисса расширен. Рельеф слизистой характерный

для кардиального отдела желудка определяется в заднем средостении. При переводе пациента в горизонтальное положение рентгенологическая картина сохраняется. Рельеф слизистой желудка представлен продольными складками, значительное количество слизи. Желудок в форме крючка, гипотоничен. Эвакуация контраста из желудка наступает своевременно. Луковица двенадцатиперстной кишки треугольной формы, обычных размеров, с четкими, ровными контурами, рельеф представлен утолщенными складками. Дуоденальное окно обычной формы и положения, складки слизистой сохранены. Прохождение контраста маятникообразное с забросом в вышележащие отделы двенадцатиперстной кишки и желудок. Своевременно выполнены петли тощей кишки.

Заключение: рентгенологические признаки фиксированной аксиальной кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Рефлюкс-эзофагит. Дуоденогастральный рефлюкс.

Пациенту проведена плановая операция: Лапароскопическая фундопликация по Ниссен. Перед выпиской проведена контрольная Rg скопия пищевода и желудка.

Контрольная рентгенография: при обзорной Rg-скопии органов брюшной полости пневматизированы петли кишечника, газовый пузырь желудка округлой формы, средних размеров, обычного положения. Акт глотания не нарушен. Пищевод обычного положения, свободно проходим, контуры ровные, стенки эластичные, складки слизистой продольные, широкие. Кардия кратковременно смыкается на высоте вдоха. Угол Гисса сохранен. При переводе в горизонтальное положение данных за грыжу пищеводного отверстия диафрагмы не выявлено. Желудок расправляется в форме заднего каскада, содержит значительное количество слизи. Складки слизистой извиты, широкие. Перистальтика вялая. Эвакуация контраста из желудка наступает своевременно. Луковица двенадцатиперстной кишки треугольной формы, обычных размеров, с четкими, ровными контурами, рельеф представлен утолщенными складками. Дуоденальное окно обычной формы и положения, складки слизистой сохранены.

Прохождение контраста маятникообразное с забросом в вышележащие отделы двенадцатиперстной кишки и желудок. Своевременно выполнены петли тощей кишки.

Заключение: данных за ГЭР, ГПОД не выявлено.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно Многоцентровому исследованию, эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ» 2010 г.) распространенность заболевания (ГЭРБ) варьирует от 11,6 до 23,6 %.

Частота выявления ПБ, по данным того же исследования, составляет 1,5–4 % в среднем по популяции [22]. Данные Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в 2008–2011 гг. указывают на частоту встречаемости ПБ в среднем 350 случаев на 100 000 населения. По тем же данным рак пищевода составил 2,5 % у мужчин и 0,6 % у женщин, от всех онкологических заболеваний [8; 33]. Наблюдается вытеснение плоскоклеточного рака, аденокарциномой пищевода, роль ПБ здесь очевидна [143]. Развитие АКП у больных с дисплазией неизбежно. Это вопрос времени.

В нашем исследовании продолжительность заболевания ГЭРБ у больных с ПБ от 5 мес. до 20 лет (в среднем (5,8 ± 2,2) лет), причем, пациенты с морфологически подтвержденной ДНС, имели более длительный рефлюксный анамнез, чем пациенты с КМ.

Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил (46,49 ± 12,7) лет, следует отметить, что наибольшее количество составили пациенты трудоспособного возраста – от 30 до 60 лет (69,6 %). В данном возрастном промежутке пациентам зачастую не удается четко выполнять рекомендации врача при выборе консервативного метода лечения, что связано с активной жизненной позицией. Соблюдение рекомендаций по диете, образу жизни выполняются еще в меньшей степени. Среди пациентов с диагностированным ПБ преобладали лица мужского пола 62,4 % и это связано с большими, чем у женщин факторами риска, образом жизни. Также отмечено, что все случаи дисплазии в нашем исследовании встречены у мужчин.

Цилиндроклеточный эпителий более устойчив к воздействию рефлюктанта, чем плоскоклеточный [94], это ведет к меньшей частоте изжоги у больных с ПБ, однако, этот симптом в клинической картине остается ведущим, в нашем

исследовании встречен в 72,4 %. Патогноманичных симптомов ПБ не выявлено, они схожи с клиническими проявлениями ГЭРБ.

После установления диагноза ПБ, решение о возможных вариантах лечения ПБ должно приниматься совместно с врачом и больным. К сожалению, следует отметить, что больные с ПБ зачастую имеют более высокую осведомленность о течении и современных методах лечения своего заболевания, чем их лечащий врач (консультант), ввиду широкой доступности информации в интернете.

Активным началом медикаментозного лечения больных с ПБ можно считать 1996 год, когда Caldwell опубликовал результаты своего исследования с использованием H2RA (H2-блокаторы гистаминовых рецепторов), с целью снижения секреции соляной кислоты. Однако, длительное и систематическое лечение данной группой препаратов приводит к тахифилаксии (снижение лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства).

Современное традиционное консервативное лечение ПБ, заключается в длительном приеме ИПП. Адекватно подобранная терапия, с учетом данных pH-метрии, способна достаточно эффективно контролировать симптомы ГЭРБ, но есть и масса отрицательных моментов. Систематическое длительное лечение препаратами группы ИПП приводит к вторичной гипергастринемии, что неизбежно влечет за собой пролиферацию энтерохромафинноподобных клеток (ECL-клетки), ответственных за продукцию гастрина и гистамина. В свою очередь, из ECL-клеток, находящихся в условиях длительной стимуляции, возможно образование карциноидов [130]. Еще одним фактором онкогенеза при длительном приеме ИПП, является развитие атрофического гастрита с последующей кишечной метаплазией, на фоне которой также возможно развитие рака желудка. С медикаментозной гипо- и ахлоргидрией связано нарушение пищеварения и инактивация патогенной микрофлоры, поступающей с ней. Соляная кислота и активированный ею пепсин инициируют переваривание белков, обеспечивают денатурацию иммуногенных белков, участвуют в абсорбции железа, кальция, витамина B12 и т. д. Вот почему с лечением ИПП связывают повышение риска бактериальных кишечных инфекций, пневмонии,

мальабсорбции минералов и витаминов, остеопороза и переломов костей [17]. Пациентам, длительно получающим ИПП, рекомендовано проведение эрадикации для профилактики прогрессирования атрофического гастрита [157]. Не следует забывать, что длительное консервативное лечение требует значительных финансовых затрат с одной стороны (постоянный прием медикаментозных препаратов, многочисленные контрольные ЭГДС с биопсиями) и не приводит к замещению цилиндроклеточного эпителия плоским, а только лишь частично стабилизирует заболевание, с другой стороны. Также следует принимать во внимание психологический дискомфорт больных, получающих консервативную терапию, из-за возможной малигнизации у них сегмента Барретта. Терапия ИПП позволяет добиться снижения секреции соляной кислоты, но не исключает повреждения слизистой пищевода рефлюктантом, содержащим желчные кислоты, желудочные и панкреатические ферменты [28; 93]. Убедительных данных, что длительный прием ИПП снижает риск развития АКП, в настоящее время нет [43; 130]. Таким образом, задачами консервативного метода лечения и эндоскопического скрининга являются: контроль симптомов рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита, раннее выявление развития АКП, в случае которой направление больного на агрессивное хирургическое лечение (эзофагэктомию).

Также общепризнанным вариантом лечения ПБ считается фундопликация, которая направлена на устранение гастроэзофагеального рефлюкса. По мнению Британского общества гастроэнтерологов, антирефлюксные операции показаны больным с недостаточным клиническим эффектом при лечении ИПП [57]. Однако данная методика не позволяет добиться уменьшения длины метаплазированного участка [87]. При сравнении медикаментозного и хирургического методов лечения больных с ПБ существенных различий в частоте развития АКП не выявлено. При хирургическом лечении случаи трансформации метаплазированного эпителия составили 3,8 на 1 000 больных, при медикаментозном лечении 5,3 на 1 000 больных, при $p = 0,29$ [26; 70]. Поэтому, у фундопликации, как метода профилактики АКП при ПБ, нет преимуществ перед медикаментозной терапией [43]. Учитывая вышесказанное, считаем необходимым

придерживаться активной хирургической тактики лечения пациентов с ПБ, первым этапом необходимо выполнять эндоскопическую циторедукцию сегмента Барретта.

Значительное количество имеющихся эндоскопических вариантов лечения ПБ свидетельствует об отсутствии оптимального метода. Так, если рассматривать эволюцию вариантов интервенционного лечения ПБ, первым методом была мультиполярная коагуляция, эффективность которой достигала 75 % [80]. С развитием техники появились такие методики, как ФДТ, с эффективностью до 82 % [34], однако при данном методе отмечено частое формирование стриктур. Криотерапия оказалась эффективной в 57–97 % [133]. Наибольшее количество литературных данных имеется по методике АПК, которая оказалась эффективной в 58–100 % [98], основным методом эндоскопического лечения за рубежом является РЧА, по данным авторов эффективность составляет 79–89 % [48; 76]. В России методика РЧА до сих пор не зарегистрирована. В таблице 10 сведены данные эффективности различных методик циторедукции.

Таблица 10 – Эффективность эндоскопического лечения ПБ

Методика эндоскопического лечения	Эффективность по данным авторов	Авторы
Мультиполярная коагуляция	75–78 %	Sampliner R. E. (2001), Sharma P. (2005)
ФДТ	до 82 %	Hage M. (2004)
АПК	58–100 %	Dulai G. S (2008), Pereira-Lima J. C. (2000)
Криотерапия	57–97 %	Shaheen N. J. (2010)
РС пищевода	70–100 %	Siddiqui J. (2009), Seewald S. (2003)
РЧА	80–98 %	Sharma V. K. (2008), Vaccaro B. J. (2011)

Pohl H. показал неуклонный рост развития случаев АКП в развитых странах, который увеличился на 600 % [120]. Таким образом, высокая распространенность ГЭРБ приводит к неуклонному росту развития ПБ. Риск развития АКП у пациентов с ПБ составляет около 0,5 % случаев в год [43; 44; 55; 85; 101; 128; 145], на фоне высокой степени дисплазии достигает 6 % [29]. У

больных с диагностированным раком пищевода летальность в течение года с момента установления диагноза превышает 60 %, пятилетняя выживаемость не превышает 10–20 % [33]. Формирование АКП происходит следующим образом: КМ – дисплазия – аденокарцинома [135], но, как быстро могут произойти эти изменения в каждом конкретном случае, неизвестно.

В России нет единого принятого стандарта наблюдения за больными с ПБ. При рассмотрении рекомендаций ACG (Американская коллегия гастроэнтерологов), AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация) [43] и BSG (Британское общество гастроэнтерологов) [87] единое мнение также отсутствует. Согласованность большинства специалистов наблюдается при ДВС, при которой рекомендуется проводить повторные ЭГДС каждые 3 месяца (при отсутствии эндоскопического, либо хирургического лечения). Рекомендации различных школ гастроэнтерологов по ведению пациентов с ПБ представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Рекомендации по ведению пациентов с ПБ

	ACG	AGA	BSG
КМ	Двукратное ЭГДС в течение первого года, затем 1 раз в 3 года.	После установки диагноза контрольное ЭГДС через 3 года, далее повторные ЭГДС 1 раз в 5 лет.	Каждые 2 года после установки диагноза.
ДНС	Повторная (на фоне кислотосупрессивной терапии) ЭГДС через 6 месяцев после верификации диагноза, далее ежегодно.	Ежегодно.	Повторная ЭГДС через 8–12 недель (на фоне кислотосупрессивной терапии), затем каждые полгода.

Таким образом, больные с КМ по рекомендациям зарубежных специалистов, остаются без контроля возможной прогрессии метаплазии сроком до 5 лет. Вышесказанное должно побуждать лечащего врача и пациента в пользу активного хирургического лечения.

Значимую роль в постановке диагноза ПБ имеет современное оборудование (эндоскопы с высоким уровнем разрешения, увеличительная эндоскопия, NBI и SPIES режимы цифровой хромоскопии). Трудность эндоскопической диагностики заключается, в первую очередь, в определении места забора биопсийного материала. Необходимо правильно интерпретировать зону гастроэзофагеального перехода, ориентиром которого нужно считать проксимальный край желудочных складок и дистальный край палисадных сосудов, однако, на фоне ГПОД данные ориентиры становятся смазанными. В данной ситуации наиболее достоверным в определении гастроэзофагеального перехода нужно считать эндосонографию, при проведении которой можно четко дифференцировать пищеводную и желудочную стенки. Обладая широкими возможностями современного эндоскопического оборудования проведение мультифокальной четырехквадрантной биопсии, согласно Сиэттлскому протоколу, неоправданно при установлении первичного диагноза. Используя детальную оценку типов рисунка сегмента ПБ достаточно проведения прицельной биопсии, которая сопровождается меньшей травматизацией слизистой оболочки пищевода, чем четырехквадрантная.

Так, в нашем исследовании, при использовании классификации M. Kara, уточненной R. Singh, рисунок типа «B» определен в 74 %, что закономерно, учитывая, что у 91 % пациентов была морфологически подтвержденная КМ, у пациентов с морфологически верифицированной ДНС в 83,3 % наблюдений встречен превалирующий рисунок типа «D». По нашему мнению, при первичном эндоскопическом исследовании, где высказывается предположение о наличии у пациента ПБ, необходимо, в первую очередь, проведение биопсии из участков сегмента ПБ, соответствующему рисунку типа «D» (если таковые имеются), что при дальнейшем морфологическом исследовании определяет тактику лечения. Следует отметить, что для использования классификации M. Karaet R. Singh, помимо высокотехнологичного оборудования, необходим штат высококвалифицированных специалистов. Опыт нашей клиники составляет более 15 000 диагностических эндоскопий в год.

Как известно, для сегмента метаплазии Барретта, характерна мозаичность

[25], существующие уточняющие методики помогают выявить эту мозаичность, однако, на фоне выраженного воспаления, их применение крайне затруднительно. В наших наблюдениях гетерогенность сегмента Барретта встречена в 37 %, наиболее часто – в 63 % сочетались А и В типы рисунка, сочетание В, С типов отмечено в 14,8 %, у 22,2 % определялось сочетание В и D типов рисунка сегмента Барретта. Выделение данных типов рисунка необходимо не только для определения места биопсии при динамических эзофагоскопиях, ориентируясь на эти данные, определяются границы и общая площадь коагуляции, ведь при длинном гетерогенном циркулярном сегменте ПБ, коагуляция участков слизистой с рисунком типа «А» (в большинстве случаев при последующем морфологическом заключении соответствующего желудочной метаплазии) нецелесообразна и позволяет избежать выполнения неоправданного объема коагуляции, который может привести к образованию стриктуры пищевода.

На фоне активного воспаления в биоптатах из пищевода морфологам сложно дать однозначный ответ: «Имеется ли дисплазия? Какой она степени?» поэтому, случаи, подозрительные на дисплазию, должны консультироваться двумя морфологами [43; 57]. Оценка тяжести дисплазии субъективна и зависит от опыта морфолога [43]. Также при выраженном эзофагите идет гипердиагностика дисплазии. Вот почему для получения достоверного морфологического заключения, необходимо проведение биопсии на фоне купированного эзофагита, достигнутого предшествующим курсом медикаментозной терапии. В случае первично выявленной дисплазии, по-нашему мнению, необходимо проведение курса медикаментозной терапии в течение 8 недель препаратами с доказанной эффективностью. Так, основываясь на данных, Курилович С. А. с соавт., 2001, при выборе препаратов группы ингибиторов протонового насоса, мы отдавали предпочтения Рабепразолу и Эзомепразолу. Сравнительная характеристика и обоснование выбора препарата представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная оценка эффективности действия препаратов ингибиторов протонной помпы

Лекарство	Фирма-производитель	Начало д-я	Время с pH > 4	%/час > 4	Время с pH > 7	%/час > 7
Омепразол 20 мг	Лосек/Астра	1,78 ± 0,16	10,64 ± 0,55	44,32 ± 2,27	8,16 ± 0,86	33,99 ± 3,57
Омепразол* 20 мг	Омепразол/КРКА	0,90 ± 0,89	2,62 ± 2,44	10,98 ± 10,23	—	—
Омепразол* 40 мг	Омепразол/КРКА	1,56 ± 0,30	9,67 ± 0,81	40,29 ± 3,38	—	—
Омепразол* 20 мг	Зероцид/Сан	1,55 ± 0,76	4,57 ± 3,16	19,05 ± 13,18	—	—
Омепразол* 20 мг	Омез/Др. Реддис Лабораториз	2,25 ± 0,34	2,48 ± 2,62	10,34 ± 10,92	—	—
Омепразол* 20 мг	Ромесек/Ранбакси	2,18 ± 0,27	4,72 ± 3,17	19,66 ± 13,21	—	—
Лансопразол 30 мг	Ланзап/Др. Реддис Лабораториз	1,36 ± 0,45	9,62 ± 0,50	40,10 ± 2,10	7,81 ± 0,75	31,08 ± 4,66
Лансофед* 30 мг		2,64 ± 0,69	2,56 ± 2,48	10,65 ± 10,33	—	—
Лансофед* 60 мг		2,23 ± 0,26	6,87 ± 2,47	28,64 ± 10,31	—	—
Рабепразол 20 мг	Париет/ Янссен-Силаг	1,53 ± 0,61	16,15 ± 2,26	67,31 ± 9,43	13,34 ± 2,40	55,57 ± 9,98
Эзомепразол 20 мг	Нексиум/Астра Зенека		16,99 ± 6,44	70,78 ± 26,83	13,95 ± 5,26	58,90 ± 22,39
Примечание: – * Препараты дженерики.						

После проведенного курса медикаментозной терапии, необходимо выполнять контрольную ЭГДС с одномоментной эндосонографией, для исключения очагов подозрительных на carcinoma in situ. Эндосонография в данной ситуации еще важна и потому, что при АПК получение гистологического материала невозможно, поэтому оценку глубины поражения необходимо

проводить до АПК. В литературных данных есть указания на остаточные участки метаплазии, «похороненные» под неосквамозным эпителием после проведенной АПК [36; 107], выявление этих скрытых участков возможно при проведении эндосонографии. В наших наблюдениях таких случаев не зарегистрировано.

Развитие ПБ, в большинстве случаев нашего исследования, отмечено на фоне ГПОД (78,2 %), также на фоне ГПОД в большинстве наблюдений (81,5 %) эндоскопически регистрировались длинные сегменты Барретта, тогда как при изолированном ГЭР преобладали короткие сегменты ПБ (80 %). Все наблюдения морфологически подтвержденной ДНС зарегистрированы на фоне ГПОД и длинного сегмента Барретта. Наличие ГПОД приводит к более длительным рефлюксам и, соответственно, к более грубым повреждениям пищевода, чем при ГЭР.

Проведение суточной pH-метрии, являющейся золотым стандартом в диагностике ГЭРБ, у больных с ПБ нецелесообразна и может быть рекомендована лишь для оценки эффективности консервативного антисекреторного лечения. По результатам нашего исследования, проведение АПК не повлияло на показатели pH-метрии и опровергло наши первичные предположения о возможной перестройке клапанной функции НПС. Так, достоверной разницы в показателях проведенных pH-метрий, на этапах до и после АПК, не получено.

Манометрия, также не имеет значимого места в диагностике ПБ. Так, при анализе данных нашего исследования, в большинстве случаев показатели моторной функции пищевода были в пределах нормальных значений. Проведение АПК не показало достоверной разницы при анализе данных перед и после ее проведения.

При установлении диагноза ПБ следует направлять больных на консультацию в специализированное медицинское учреждение, занимающееся данной проблемой. Считаем, что методом выбора лечения больных с ПБ является АПК и последующая фундопликация. Безусловно, эти этапы лечения должны проводиться на фоне антисекреторной медикаментозной терапии.

Нерешенным остается вопрос о сроках проведения АПК и фундопликации.

Учитывая данные нашего исследования по динамике изменения показателей эндосонограммы стенки пищевода, выполнение аблации целесообразно проводить после курса консервативной терапии (толщина стенки пищевода до курса консервативной медикаментозной терапии – (10,32 ± 1,32) мм, толщина стенки пищевода после курса консервативной медикаментозной терапии – (5,925 ± 1,46) мм, $p < 0,05$), а последующую ЛФ через 1 месяц после аблации (толщина стенки в ранние сроки после АПК (12,85 ± 0,29) мм, толщина стенки пищевода через 1 месяц после АПК (6,55 ± 1,66) мм, $p < 0,05$).

Таким образом, утолщение стенки пищевода за счет воспалительной ее инфильтрации наблюдается при отсутствии лечения, на фоне проводимого медикаментозного лечения купируется эзофагит и нормализуется толщина стенки пищевода. После проведения АПК толщина стенки пищевода значительно увеличивается, с постепенной ее нормализацией через месяц после проведенной АПК, а дальнейшем остается на прежних значениях.

Проведение фундопликации в ранние сроки после аблации технически сложнее, а в послеоперационном периоде отмечается дисфагия (в нашем исследовании в 100 % случаев), что связано с утолщением стенки пищевода и периэзофагитом.

Эффективность АПК в нашем исследовании составила 72,5 %, соответственно в 27,5 % случаев контрольных исследований морфологически определялся ПБ, при этом на долю сохраняющейся КМ пришлось 8,3 %, ЖМ 23,3 %. Повторные аблации проведены больным с наличием КМ, в результате которых удалось добиться полной реэпителизации. Пациентам с выявленной морфологически ЖМ предложена фундопликация, и здесь мы учитывали выводы Мультидисциплинарной согласительной конференции «Современные методы диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта» (XVIII Съезд Общества Эндоскопических Хирургов России, 18.02.2015, Москва) – случаи желудочной метаплазии не требуют проведения циторедуктивных методов лечения. По данным отсроченных контрольных обследований, которые проведены не ранее 6 месяцев после лапароскопической фундопликации, участки КМ выявлены в

5,7 % наблюдений (3 пациента), следовательно, эффективность комплексного лечения больных с ПБ составила 94,3 % (49 наблюдений).

При анализе осложнений после аргоноплазменной коагуляции следует выделить значительный процент развития дисфагии – 60,9 %, которая в большинстве случаев купирована консервативно. Развитие же стойкой дисфагии с развитием стриктуры нижней трети пищевода составило 4,3 % (3 пациента от всех пролеченных), что потребовало проведение баллонной дилатации. Возникновение стриктур пищевода после АПК, в нашем исследовании, связано с обширной площадью аблации циркулярного сегмента Барретта.

При оценке экономических затрат на лечение ПБ, следуя рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации [141], больной с впервые установленным диагнозом ПБ (кишечная метаплазия) в течение 3-х лет будет проходить консервативное лечение ИПП. К примеру, стоимость лечения эффективными группами антисекреторных препаратов (Рабепрозол, Эзомепразол) в среднем равна 3 000 рублей в месяц. Следовательно, до следующей (через 3 года) контрольной эзофагоскопии, затраты на лечение составят минимум 96 000 рублей и это без учета других часто требуемых препаратов (прокинетиков, антацидов). Контрольная эзофагоскопия и биопсия также потребует финансовых вложений, по результатам которой, если не будет отрицательной динамики, больному вновь будет предложен вышеописанный цикл. Если же выявляется тяжелая дисплазия, либо АКП, потребуется дорогостоящее хирургическое лечение, которое в большинстве случаев снижает качество жизни пациента. В НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» предлагаемый вариант лечения для больных с ПБ имеет следующий порядок цен: АПК в среднем до 20 000 рублей, ЛФ до 80 000 рублей. Учитывая данные проведенного исследования, считаем целесообразным придерживаться активной эндохирургической тактики в лечении больных с ПБ.

На основании проведенного исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПБ (рисунок 33).

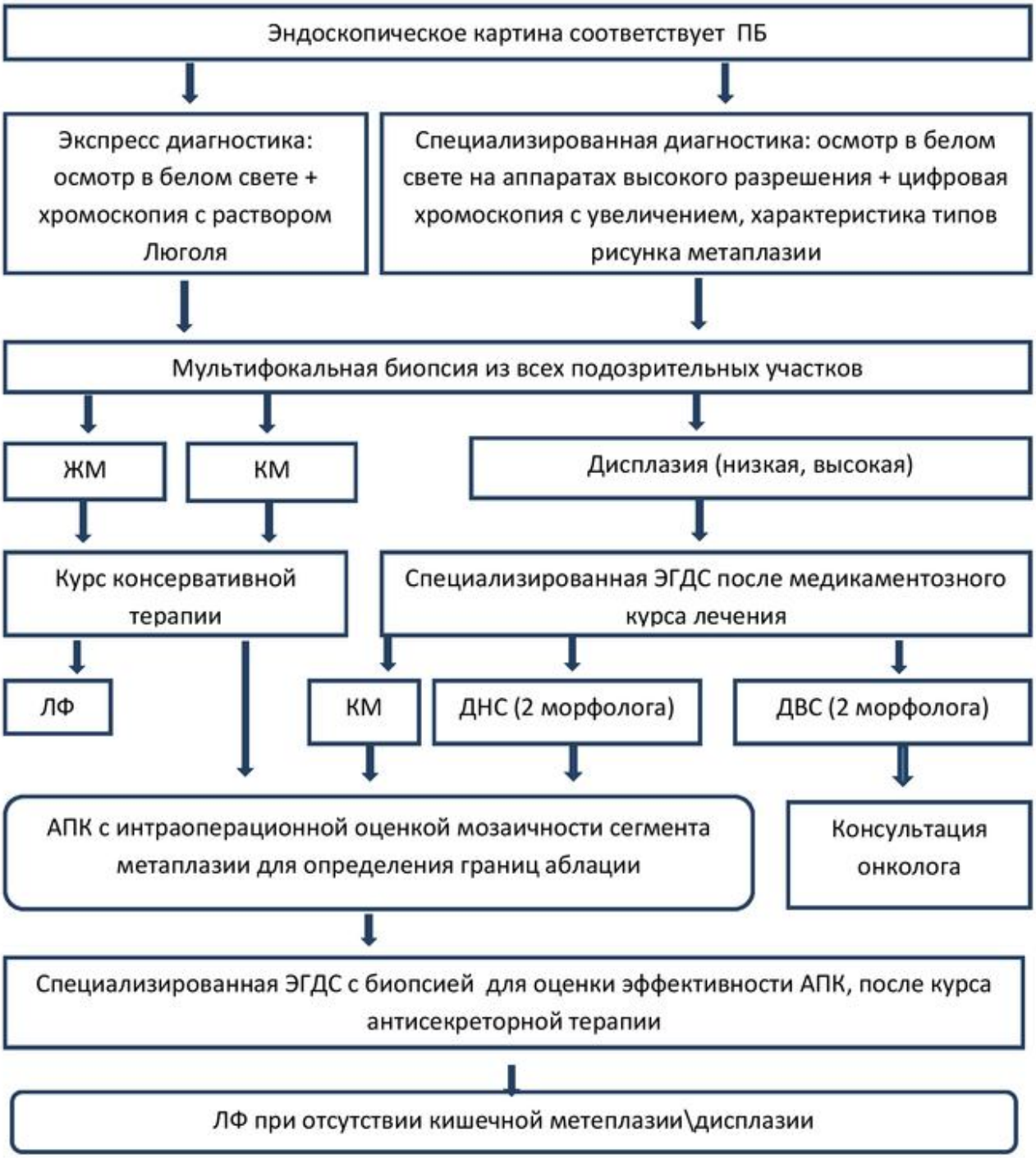

Рисунок 33 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПБ

ВЫВОДЫ

1. Аргонплазменная коагуляция показывает свою эффективность в 72,5 %, соответственно в 27,5 % случаев контрольных исследований морфологическое заключение соответствовало пищеводу Барретта, при этом на долю сохраняющейся кишечной метаплазии пришлось 8,3 % (5 пациентов), желудочная метаплазия выявлена в 23,3 % (14 пациентов). Эффективность комплексного лечения аргонплазменной коагуляции + лапароскопическая фундопликация, по данным нашего исследования, составила 94,3 %, в 5,7 % наблюдений (3 пациента). При контрольном гистологическом исследовании определялась кишечная метаплазия, также у этих пациентов имелся рецидив рефлюкса без рецидива диафрагмальной грыжи.

2. Аргонплазменная коагуляция вызывает полнослойное воспаление в зоне операции, подтверждаемое при ультрасонографии, с нарушением функции перистальтики и клиренса, но при этом не оказывает достоверно значимых изменений на показатели перистальтики и тонуса нижнего пищеводного сфинктера через месяц и более.

3. Аргонплазменная коагуляция не оказывает достоверно значимых изменений показателей pH-метрии у пациентов с пищеводом Барретта, что подтверждает необходимость лечения препаратами протонной помпы и последующего хирургического лечения.

4. Проведение лапароскопической фунлопликации, согласно предложенному лечебно-тактическому алгоритму, как этапа комплексного лечения пищевода Барретта, показано не ранее 1 месяца после аргонплазменной коагуляции, что подтверждается динамикой воспаления по эндосонографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение пациентов с пищеводом Барретта должно проводиться в специализированных центрах с большим опытом в данной патологии, а также необходимым эндоскопическим оснащением (NBI, Zoom-эндоскопия), квалифицированными морфологами.

2. Аргонплазменную коагуляцию предпочтительно проводить через 8 недель предшествующей медикаментозной терапии, направленной на купирование эзофагита, что снижает дисфагию в п/о периоде и предотвращает от излишней площади коагуляции.

3. Необходимо проведение медикаметозной терапии после проведенной аргонплазменной коагуляции для контроля гастроэзофагеальной рефлюксной болезни желательно препаратами с доказанной на pH-метрии эффективностью pH ниже 4 в течение суток, достижение данного эффекта получается либо сменой препарата, либо дозой и кратностью.

4. Во время проведения аргонплазменной коагуляции предпочтительна оценка гетерогенности сегмента Барретта и коагуляция участков с B, C, D типами рисунков, при этом необходим режим «сжигания кислорода слизистой», а не поверхностной коагуляции.

5. При длительно сохраняющейся дисфагии (более 2-х недель), обусловленной формированием ранней стриктуры нижней трети пищевода, не дожидаясь формирования полноценной рубцовой ткани, показано проведение балонной дилатации пищевода.

6. Пациентам, у которых после проведенной аргонплазменной коагуляции в контрольном гистологическом исследовании нет данных за пищевод Барретта, необходимо рекомендовать лапароскопическую фундопликацию, как наиболее эффективный метод профилактики прогрессирования пищевода Барретта.

7. Проведение эзофагоманометрии у пациентов с пищеводом Барретта для определения тактики лечения нецелесообразно.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКП	аденокарцинома пищевода
АПК	аргонплазменная коагуляция
ДВС	дисплазия высокой степени
ДНС	дисплазия низкой степени
ИПП	ингибиторы протонной помпы
КМ	кишечная метаплазия
ЛФ	лапароскопическая фундопликация
ГПОД	грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
НПС	нижний пищеводный сфинктер
ПБ	пищевод Барретта
РГА	Российская гастроэнтерологическая ассоциация
РЧА	радиочастотная аблация
ФДТ	фотодинамическая терапия
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭРС	эндоскопическая резекция слизистой
AGA	the American Gastroenterological Association (Американская гастроэнтерологическая ассоциация)
BSG	the British Society of Gastroenterology (Британское общество гастроэнтерологов)
NBI	narrowbandimaging (узкоспектральнаяэндоскопия)
SSAT	the Society for Surgery of the Alimentary Tract (Американское общество гастроинтестинальных хирургов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бордин, Д. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению / Д. С. Бордин, С. В. Колбасников // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 34–38.

2. Бордин, Д. С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? / Д. С. Бордин // Экспер. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 2. – С. 53–58.

3. Бордин, Д. С. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода. Методические рекомендации ДЗ г. Москвы № 50 / Д. С. Бордин, Э. Р. Валитова ; под. ред. д. м. н., проф. Л. Б. Лазебника – М. : ИД «Медпрактика-М», 2009. – 24 с.

4. Бордин, Д. С. Неэффективная моторика пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 5, прил. № 28 – С. 5.

5. Бордин, Д. С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение / Д. С. Бордин, С. В. Колбасников // Вестник семейной медицины. – 2013. – № 1. – С. 36–40.

6. Васильев, Ю. В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных / Ю. В. Васильев // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 7. – С. 29–37.

7. Гриневич, В. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета: учебное пособие / В. Б. Гриневич, О. А. Саблин, И. В. Богданов. – СПб, 2001. – 29 с.

8. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 3 (85), прил. 1. – С. 3–172.

9. Значимость хромоскопии, эндосонографии и увеличительной эндоскопии в решении диагностических проблем предопухолевой патологии и раннего рака желудочно-кишечного тракта / Б. К. Поддубный [и др.] //

Современная онкология. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 104–111.

10. Ивашкин, В. Т. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11. – № 14. – С. 839–842.

11. Ивашкин, В. Т. Пищевод Барретта / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов. – М : Издательство «Шико». – 2011. – 608 с.

12. Кайбышев, В. О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы / В. О. Кайбышев, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 4–13.

13. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологичеасой Ассоциации по диагностике и лечению пищевода Барретта / В. Т. Ивашкин [и др.]. – Москва, 2014. – 20 с.

14. Колоректальный рак и предопухолевая патология: новые методы эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки / Б. К. Поддубный [и др.] // Болезни органов пищеварения. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 67–69.

15. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. А. Шавров мл. [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 4. – С. 10–15.

16. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей – проблемы и перспективы / А. В. Аверьянов [и др.] // Клиническая практика. – 2011. – № 4. – С. 4–12.

17. Лазебник, Л. В. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков / Л. В. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 9. – С. 3–8.

18. Лярская, Н. В. Современные методы диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н. В. Лярская // Вестник ВГМУ. – 2008. – Т. 7, № 21. – С. 1–12.

19. Маев, И. В. Гастроскопия / И. В Маев, С. И. Емельянов. – М. :

МЕДпресс-информ, 2007. – 215 с.

20. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, М. И. Щекина // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 21–33.

21. Мельченко, Д. С. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления / Д. С. Мельченко Г. В. Белова // Медицинская визуализация. – 2005. – № 5 – С. 74–82.

22. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 14 (6). – С. 4–12.

23. Новый взгляд на пищевод Барретта / С. С. Пирогов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – № 3. – С. 25–33.

24. Онучина, Е. В. Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта / Е. В. Онучина // Сибир. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 9–12.

25. Пирогов, С. С. Эндоскопические методики в уточняющей диагностике и лечении больных с пищеводом Барретта : дисс. … канд. мед. наук : 14.00.14 // Пирогов Сергей Сергеевич ; НИИ клин. Онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – М., 2008. – С. 5–197.

26. Пищевод Барретта – современное состояние проблемы / М. Ф. Осипенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колоп роктологии – 2007. – №. 4. – С. 11.

27. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям / М. И. Давыдов [и др.] // Практическая онкология.– 2003.– Т. 4, № 2– С. 109–119.

28. РГА. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Пособие для врачей. – Москва, 2010.

29. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (пособие для врачей) / В. Т. Ивашкин [и др.]. – М., 2001. – 19 с.

30. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Экспер. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 5. – С. 113 – 118.

31. Феофанов, А. Ф. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях / А. Ф. Феофанов // Успехи биологической химии. – 2007 – Т. 47. – С. 371–410.

32. Чиссов, В. И. Предрак желудка / В. И. Чиссов, Г. А. Франк, Т. А. Белоус // Клин. мед. – 1999. – Т. 77, № 7. – С. 23–26.

33. Чиссов, В. И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. – 231 с.

34. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett’s oesophagus: a randomized trial / M. Hage [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 785–790.

35. A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus / A. May [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2003. – № 58. – P. 167–75.

36. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long–term follow–up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study) / H. Manner [et al.] // Endoscopy. – 2014. – № 46, (1). – P. 6–12.

37. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis / S. Singh [et al.] // Gut. – 2014. – № 63 (8). – P. 1229–1237.

38. Adenocarcinoma in columnar epithelial lined lower (Barrett) esophagus / A. Hawe [et al.] // Thorax. – 1973. – Vol. 28. – P. 511–514.

39. Adenocarcinoma of theesophago–gastric junction and Barrett's esophagus / A. J. Cameron [et al.] // Gastroenterology. – 1995. – № 109. – P. 1541–1546.

40. Advanced imaging technologies for the detection of dysplasia and early cancer in barrett esophagus / A. Espino [et al.] // Clinical Endoscopy. – 2014. – № 47 (1). – P. 47–54.

41. Allison, P. The oesophagus lined with gastric mucous membrane / P. Allison, A. Johnston // Thorax. – 1953. – Vol. 8. – P. 8–101.

42. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease / Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135. – P. 1392–1413.

43. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus / S. J. Spechler [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – P. 1084–1091.

44. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus / S. J. Spechler [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – № 140. – P. 8–52.

45. Apoptosis resistance in Barrett's esophagus: ex vivo bioassay of live stressed tissues / K. Dvorakova [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2005 – Vol. 100, № 2. – P. 424–431.

46. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus // Gastrointest. Endosc. – 2012. – №. 76. – P. 1087–1094.

47. ASGE Technology Committee, Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection / S. V. Kantsevoy [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2008. – № 68. – P. 11–18.

48. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiophraquency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients / V. K. Sharma [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 65. – P. 185–195.

49. Barrett, N. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis" / N. Barrett // Br. J. Surg. – 1950. – Vol. 38. – P. 175–182.

50. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features / R. R. Gurski [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2003. – Vol. 196 (5). – P. 706–12.

51. Barrett's esophagus and achalasia / J. P. Guo [et al.]. // J ClinGastroenterol. – 2002 – Vol. 34, № 4. – P. 439–443.

52. Barrett's esophagus and cancer risk: how research advances can impact clinical practice / J. Dixon [et al.] // Gut and Liver. – 2014. – № 8 (4). – P. 356–370.

53. Barrett's esophagus as an extension of severe esophagitis: Analysis of radiologic signs in 29 cases / Y. M. Chen [et al.] // Am J Radiol. – 1985. – № 145. – P. 275–281.

54. Barrett's esophagus: Diagnosis by double contrast esophagography / A. M. Gilchrist [et al.] // Am J Radiol. – 1988. – № 150. – P. 97–102.

55. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management / P. J. de Jonge [et al.] // Gut. – 2014. – № 63 (1). – P. 191–202.

56. Bremner, C. G. Barrett's esophagus / C. G. Bremner ; in eds. T. R. DeMeester, H. R. Matthews // International Trends in General Thoracic Surgery. – 1987. – Vol. 3. – P. 227–244.

57. British Society of Gastroenterology Guidelines on the Diagnosis and Management of Barrett’s Oesophagus / C. Rebecca Fitzgerald [et al.] // Gut. – 2014. – № 63 (1). – P. 7–42.

58. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update / A. F. Peery [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143. – № 5. – P. 1179–1187.

59. Cag A-positive Helicobacter pylori infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high H. pylori infection rate / A. Ferrandez [et al.] // BMC. Gastroenterol. – 2006 – Vol. 16 – P. 6–7.

60. Cameron, A. J. Barretts esophagus and reflux esophagitis: is there missing link / A. J. Cameron, A. S. Arora // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – № 2 – P. 273–278.

61. Cameron, A. J. Epidemiology of Barrett’s esophagus and adenocarcinoma / A. J. Cameron // Dis. Esophagus. – 2002. – V. 5. – № 2. – P. 106–108.

62. Cameron, A. J. Epidemiology of columnarlined esophagus adenocarcinoma / A. J. Cameron // Gastroenterol. Clin. NorthAmer. – 1997. – Vol. 26. – P. 487–494.

63. Chandrasoma, P. T. The Past, Present, and Future of Columnar-Lined (Barrett) Esophagus (eds). GERD: Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. / P. T. Chandrasoma, T. R. DeMeester. – Boston, Elsevier, 2006. – P. 11–39.

64. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX–2 inhibitors in an animal model of Barretts esophagus / Buttar N.S. [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P. 1101–1112.

65. Choi, K. S. Confocal laser endomicroscopy and molecular imaging in barrett esophagus and stomach / K. S. Choi, H. Y. Jung // Clinical Endoscopy. – 2014. – № 47 (1). – P. 23–30.

66. Clark, G. W. Effect of Helicobacter pylori infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal adenocarcinoma / G. W. Clark // World J Surg. – 2003. – Vol. 2. – № 9. – P. 994–998.

67. Comparing outcome of radiofrequency ablation in Barrett's with high grade dysplasia and intramucosal carcinoma: a prospective multicenter UK registry / R. J. Haidry [et al.] // Endoscopy. – 2015. – № 47 (11). – P. 980–987.

68. Confocal laser endomicroscopy: technical advances and clinical applications / H. Neumann [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – № 139. – P. 388–392.

69. Confocal laser scanning endomicroscopy for in vivo histopathology of the gastrointestinal tract and beyond – an update / M. Bajbouj [et al.] // Arab Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 11. – № 4. – P. 181–186.

70. Corey, K. E. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett’s esophagus? A meta-analysis/ K. E. Corey, S. M. Schmitz, N. J. Shaheen // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 11. – P. 2390–2394.

71. Corley, D. A. Stop Surveillance After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus? A Glass Half Full / D. A. Corley // Gastroenterology. – 2013. – № 145 (1). – P. 39–42.

72. Cossentino, M. J. Barrett’s esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma / M. J. Cossentino, R. K. Wong // Semin. Gastrointest. Dis. – 2003. – V. 14. – № 3. – P. 128–135.

73. De Palma, G. D. Confocal laser endomicroscopy in the «in vivo» histological diagnosis of the gastrointestinal tract / G. D. De Palma, G. Luglio, D. Esposito // Breast Cancer Research and Treatment. – 2015. – № 154 (2). – P. 439.

74. Depth of resection using two different endoscopic mucosal resection techniques / J. Abrams [et al.] // Endoscopy. – 2008. – № 40. – P. 395–99.

75. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging / M. A. Kara [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2006. – Vol. 64. – № 2. – P. 155–166.

76. Detection of intestinal metaplasia after successful eradication of Barrett's Esophagus with radiofrequency ablation / B. J. Vaccaro [et al.] // Dig Dis Sci. – 2011. – № 56. – P. 1996–2000.

77. DeVault, K. R. Epidemiology and significance of Barrett's esophagus / K. R. DeVault / Dig. Dis. – 2001. – V. 18, № 4. – P. 195–202.

78. Does methylene blue detect intestinal metaplasia in Barrett's esophagus? / H. P Breyer [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2003 – Vol. 57– №. 4. – P. 505–509.

79. Drewitz, D. J. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years / D. J. Drewitz, R. E. Sampliner, H. S. Garewal // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – V. 92. – № 2. – P. 212–215.

80. Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high dose acid inhibition: a multicenter study / R. E. Sampliner [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2001. – Vol. 53. – P. 554–558.

81. Endoscopic mucosectomy for mucosal carcinomas in the esophagus / H. Makuuchi [et al.] // Jpn. J Surg. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 24. – P. 2599–2603.

82. Endoscopic trimodal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus / W. L. Curvers [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – № 4. – P. 1106–1114.

83. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population based study / K. W. Jung [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – № 106. – P. 447–1455.

84. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies / J. H. Rubenstein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – № 106. – P. 254–260.

85. Esophageal–guided biopsy with volumetric laser endomicroscopy and laser cautery marking: a pilot clinical study / M. J. Suter [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy. – 2014. – № 79 (6). – P. 886–896.

86. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort / R. E. Verbeek [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – № 12 (10). – P. 1656–1663.

87. Fitzgerald, R. C. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. / R. C. Fitzgerald, M. di Pietro, K. Ragunath // Gut. – 2014. – № 63 (1). – P. 7–42.

88. Fleischer, D. E. Comparing apples with apples and oranges: the role of radiofrequency ablation alone versus radiofrequency ablation plus EMR for endoscopic management of Barrett's esophagus with advanced neoplasia / D. E. Fleischer // Gastrointestinal Endoscopy. – 2012. – № 76 (4). – P. 740–742.

89. Focal endoscopic mucosal resection before radiofrequency ablation is equally effective and safe compared with radiofrequency ablation alone for the eradication of Barrett's esophagus with advanced neoplasia / H. P. Kim [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2012. – № 76. – P. 733–39.

90. Gangarosa, L. M. Methylene blue staining an endoscopic ultrasound evaluation of Barrett's esophagus with low-grade dysplasia / L. M. Gangarosa, S. Halter, H. Mertz // Dig.Dis.Sci. – 2000 – Vol. 45 – № 2. – P. 225–229.

91. Gastroesophageal reflux disease / F. A. Granderath [et al.]. – Wien: Springer-Verlag, 2006. – P. 121–138.

92. Goetz, M. Microscopy of the gastrointestinal tract: confocal endomicroscopy – clinical and scientific benefits / M. Goetz // Zentralblatt Chirurgie. – 2014. – № 139 (4). – P. 428–433.

93. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease / D. Stefanidis [et al.] // Surg. Endoscop. – 2010. – Vol. 24. – P. 2647–2669.

94. Guillem, P. G. How to make a Barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus / P. G. Guillem // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 415–424.

95. Haggitt, R. C. Pathology of Barrett’s esophagus / R. C. Haggitt // J. Gastrointest. Surg. – 2000. – V. 4, № 2. – P. 117–118.

96. Halland, M. Recent developments in pathogenesis, diagnosis and therapy of Barrett's esophagus / M. Halland, D. Katzka, P. G. Iyer // World J Gastroenterology. – 2015. – № 21 (21). – P. 6479–6490.

97. High definition versus standard definition white light endoscopy for detecting dysplasia in patients with Barrett's esophagus / S. S. Sami [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2015. – № 28 (8). – P. 742–749.

98. High Power Setting Argon Plasma Coagulation for the Eradication of Barrett’s Esophagus / Ju´lio C. Pereira-Lima [et al.] // AJG – 2000. – Vol. 95, № 7. – P. 1661–1668.

99. Impairment of secondary peristalsis in Barrett's esophagus by transnasal endoscopy–based testing / G. Kobayashi [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – № 20 (3). – P. 822–828.

100. In vivo diagnosis and classification of colorectal neoplasia by chromoendoscopy-guided confocal laser endomicroscopy / S. Sanduleanu [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – № 4. – P. 371–378.

101. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus / F. Hvid-Jensen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – № 365. – P. 1375–1383.

102. Jagadesham, V. P. Low grade dysplasia in Barrett's esophagus: Should we worry? / V. P. Jagadesham, C. J. Kelty // Clinical Gastroenterology Hepatology. – 2015. – № 13 (4). – P. 23–634.

103. Jovani, M. Is complete endoscopic resection still a viable option for Barrett's–related dysplasia and neoplasia? / M. Jovani, M. Wallace // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – № 12 (12). – P. 2011–2014.

104. Katz, P. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P. Katz, L. Gerson, M. Vela // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.

105. Lifetime risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus / P. Gatenby [et al.] // World Journalof Gastroenterology. – 2014. – № 20

(28). – P. 9611–9617.

106. Mannath, J. Era of Barrett’s surveillance: Does equipment matter? / J. Mannath, K. Ragunath // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, Iss. 37. – P. 4640–4645.

107. Manner, H. The tissue effect of argon–plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study / H. Manner, A. Neugebauer, M. Scharpf // United European Gastroenterol J. – 2014. – № 2 (5). – P. 383–390.

108. Masaoka, T. Does Bile Reflux Influence the Progression of Barrett's Esophagus to Adenocarcinoma? / T. Masaoka, H. Suzuki // J Neurogastroenterol Motil. – 2014. – № 20 (1). – P. 124–126.

109. Mönkemüller, K. Radiofrequency ablation for Barrett esophagus with confirmed low-grade dysplasia / K. Mönkemüller // JAMA. – 2014. – № 311 (12). – P. 1205–1206.

110. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls / F. P. Peters [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2007. – № 19. – P. 311–15.

111. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett’s esophagus: a meta-analysis / J. Mannath [et al.] // Endoscopy. – 2010. – № 42. – P. 351–359.

112. Narrow-band imaging (NBI) in Barrett’s esophagus (BE): what features are relevant for the detection of high-grade dysplasia (HGD) and early cancer (EC) / M. A. Kara [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. A50.

113. Narrow-band imaging with magnification in Barrett’s esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology / R. Singh [et al.] // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. – P. 457–463.

114. Obesity and risk of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a Mendelian randomization study / A. P. Thrift [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2014. – № 106 (11). – P. 299–301.

115. Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro–oesophageal reflux

disease, Barrett's and oesophageal carcinoma: association or causality? / K. L. Blackett [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2013. – № 37 (11). – P. 1084–1092.

116. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing / D. M. Orbelo // Digistive disease andsciences. – 2015. – № 60 (1). – P. 146–162.

117. Optical molecular imaging in the gastrointestinal tract / J. Carns [et al.] // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2013. – Vol. 23, №. 3. – P. 707 – 723.

118. Overholt, B. F. Photodynamic for Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. / B. F. Overholt, M. Panjehpour // Clin. North. Am. – 1997. – Vol. 7. – P. 207–220.

119. Overholt, B. F. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or erly stage carcinoma: long-term resalts / B. F. Overholt, M. Panjehpour, D. L. Halberg // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 58 (2). – P. 183–188.

120. Pohl, H. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence / H. Pohl, H. G. Welch // J Natl Cancer Inst. – 2005. – № 97, (2). – P. 142–146.

121. Progression of esophageal dysplasia to cancer / H. D. Appelman [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2014 – V. 1325. – P. 96–107.

122. Prostaglandin EP2 Receptor Expression is Increased in Barretts Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma mentary / P. Jimenez [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 440–451.

123. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus / H. B. El-Serag [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. – № 99 (10). – P. 1877–1883.

124. Radical excision of Barrett's esophagus and complete recovery of normal squamous epithelium / H. Mori [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – № 19 (31). – P. 5195–5198.

125. Recent advances in molecular imaging of premalignant gastrointestinal

lesions and future application for early detection of barrett esophagus / K. H. Ko [et al.] // Clin Endosc. – 2014. – № 47 (1). – P. 7–14.

126. Risk factors and chemoprevention in Barrett's esophagus-an update / H. Winberg [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47. – № 4. – P. 397–406.

127. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis / M. Sikkema [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – № 8. – P. 235–244.

128. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population–based study / S. Bhat [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 2011. – №. 103. – P. 1049–1057.

129. Risk stratification of patients with barrett's esophagus and low-grade dysplasia or indefinite for dysplasia / P. N. Thota [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2015. – V. 13 (3). – P. 459–465.

130. Role of Acid Suppression in the Development and Progression of Dysplasia in Patients with Barrett's Esophagus / F. Kastelein [et al.] // Digestive Diseases. – 2011. – № 29. – P. 499–506.

131. Rosch, P. J. Letter: proton pump inhibitors, GERD and oesophageal adenocarcinoma / P. J. Rosch // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. – № 40 (3). – P. 319.

132. Rubenstein, J. H. Risk factors for Barrett's esophagus / J. H. Rubenstein // Current Opinion in Gastroenterology. – 2014. – № 30 (4). – P. 408–414.

133. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett'a esophagus with high-grade dysplasia / N. J. Shaheen [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 680–685.

134. Schneider, J. L. Aspirin and nonsteroidal anti–inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus / J. L. Schneider, W. K. Zhao, D. A. Corley // Dig Dis Sci. – 2015. – № 60 (2). – P. 436–443.

135. Shahar, E. Reflux, Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma / E. Shahar // Scandinavian Journal Gastroenterology. – 2014. – V. 49. – P. 1499–500.

136. Shulz, H. Gastrointest / H. Shulz, Antos D. Miehlke // Endoscop. – 2000. – Vol 6. – P. 659–663.

137. Solaymany-Dodaran, M. Cause-Specific Mortality of People With Barrett's Esophagus Compared With the General Population: A Population-Based Cohort Study / M. Solaymany-Dodaran, T. R. Card, O. West // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – № 7. – P. 1357–1383.

138. Solaymany-Dodaran, M. Cause-Specific Mortality of People With Barrett's Esophagus Compared With the General Population: A Population-Based Cohort Study / M. Solaymany-Dodaran, T. R. Card, O. West // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. – № 7. – P. 1357–1383.

139. Spechler, S. J. Barrett's esophagus / S. J. Spechler, R. Souza // The New England Journal of Medicine. – 2014. – № 371 (9). – P. 836–845.

140. Sturkenboom M.C.The incidence of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma in the United Kingdom and The Netherlands is levelling off / G. M. Masclee [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. – № 39 (11). – P. 1321–1330.

141. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population–based cohort study / R. E. Verbeek [et al.] // Am J Gastroenterology. – 2014. – № 109 (8). – P. 1215–1222.

142. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-esophageal reflux disease / J. J. Ofman [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 261–273.

143. The detection rate of the esophageaL GERD complications among residents of the Leningrad Region / D. I. Vasilevskiĭ [et al.] // Experimental and clinical Gastroenterology. – 2013. – № 5. – P. 12–16.

144. The histologic spectrum of Barrett's esophagus / A. Paull [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 295. – P. 476–480.

145. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non–dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis / T. K. Desai [et al.] // Gut. – 2012. – № 61. – P. 970–976.

146. The role of microRNAs in molecular pathology of esophageal cancer and their potential usage in clinical oncology / A. Kovaříková [et al.] // Klin Onkol. – 2014. – № 27 (2). – P. 87–96.

147. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation

/ F. L. Dumoulin [et al.] // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29. – P. 751–753.

148. Variation in age at cancer diagnosis in familial versus nonfamilial Barrett's esophagus / A. Chak [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. – 2012. – № 2. – P. 376–383.

149. Wang, K. K. The essence of management of Barrett's esophagus / K. K. Wang / Gastrointestinal Endoscopy. – 2013. – № 78 (5). – P. 702–703.

150. Watson, T. J. Endoscopic therapies for Barrett's neoplasia / T. J. Watson // Journal of Thoracic Oncology. – 2014. – № 6, sup. 3. – P. 298–308.

151. What should we do with the remainder of the Barrett’s segment after endoscopic resection of early Barrett’s cancer? Intermediate results of the first prospective–randomized trial on the APC ablation of residual Barrett’s mucosa with concomitant esomeprazole therapy versus surveillance without ablation after ER of Early Barrett’s Cancer / H. Manner [et al.] // Gastrointest Endosc, – 2010. – № 71. – P. AB175.

152. Wolf, G. M. A study to examine agreement between endoscopy and histology for the diagnosis of columnar lined (Barrett’s) esophagus / G. M. Wolf, R. H. Riddell // Gastroint.Endosc. – 1989. – Vol. 35. – P. 514.

153. Loffeld, R. J. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy / R. J. Loffeld, A. B. van der Putten // Digestion. – 2003. – 68 (2–3). – P 141–144.

154. Применение методов хромоскопии при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта / Л. М. Мяукина [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2006. – № 3 (9). – С. 6–14.

155. Руководство по ультразвуковой диагностике заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / Г. К. Жерлов [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2005. – 208 с.

156. Показания к оперативному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. А. Кубышкин [и др.] // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 208.

157. Пиманов, С. И. Хронический гастрит: достижения и проблемы

последнего десятилетия / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 54–59.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Вид стенки пищевода на эндоскопическом УЗИ……... С. 20
2. Рисунок 2 – Расстановка троакаров при выполнении лапароскопической фундопликации…… С. 44
3. Рисунок 3 – Схема фундопликации по Nissen……. С. 45
4. Рисунок 4 – Морфологическая оценка биоптатов…….. С. 47
5. Рисунок 5 – Соотношение эндоскопического и морфологического заключения…….. С. 48
6. Рисунок 6 – Сопоставление морфологических данных к эндоскопическому заключению…… С. 49
7. Рисунок 7 – Распределение пациентов в процентном соотношении… С. 50
8. Рисунок 8 – Электронограмма биопсии слизистой с кишечной метаплазией……. С. 50
9. Рисунок 9 – Электронограмма слизистой с дисплазией низкой степени…… С. 51
10. Рисунок 10 – Рентгенологическая диагностика…….. С. 52
11. Рисунок 11 – Рентгенограмма пациента с кардиофундальной грыжей……. С. 52
12. Рисунок 12 – Соотношение длины сегмента Барретта к наличию/отсутствию ГПОД…….. С. 53
13. Рисунок 13 – Процентное соотношение типов рисунков в сегменте Барретта……... С. 57
14. Рисунок 14 – Распределение пациентов по длине сегмента Барретта.. С. 58
15. Рисунок 15 – Степень эзофагита у пациентов по классификации по Los Angeles 1996……. С. 59
16. Рисунок 16 – Динамика изменения толщины стенки пищевода…….. С. 61
17. Рисунок 17 – Изменения толщины стенки пищевода……. С. 61

18. Рисунок 18 – Эндосонография на фоне лечения ИПП……... С. 62
19. Рисунок 19 – Неделя после АПК…….. С. 62
20. Рисунок 20 – Пятые сутки после АПК……. С. 63
21. Рисунок 21 – Месяц после АПК…… С. 63
22. Рисунок 22 – Контрольное морфологическое исследование через месяц после АПК…… С. 65
23. Рисунок 23 – Многослойный плоский эпителий……. С. 66
24. Рисунок 24 – Малый гидроторакс……. С. 66
25. Рисунок 25 – Рентгенография (прямая проекция). Стриктура нижней трети пищевода……... С. 67
26. Рисунок 26 – Рентгенография (боковая проекция). Стриктура нижней трети пищевода……. С. 68
27. Рисунок 27 – Рентгенография проведения баллонной дилатации стриктуры пищевода…….. С. 68
28. Рисунок 28 – Выраженный периэзофагит в ранние сроки после проведенной АПК……... С. 69
29. Рисунок 29 – Рн-метрия пациента Р……. С. 71
30. Рисунок 30 – Эндофотография пациента Р. – после медикаментозного лечения…… С. 73
31. Рисунок 31 – Эндофотография пациента Р. – проведение аблации….. С. 73
32. Рисунок 32 – Эндофотография пациента Р. Вид слизистой пищевода после проведения аблации……. С. 74
33. Рисунок 33 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПБ…….. С. 88
34. Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту…… С. 33
35. Таблица 2 – Распределение пациентов по полу…….. С. 33
36. Таблица 3 – Основные симптомы у больных с пищеводом Барретта... С. 46
37. Таблица 4 – Результаты эзофагоманометрии…….. С. 53
38. Таблица 5 – Сравнительные показатели pH-метрии пациентов до и

после АПК (M ± m)…… С. 55
39. Таблица 6 – Распределение пациентов по длине сегмента Барретта… С. 58
40. Таблица 7 – Динамика изменения стенки пищевода в различные сроки эндоскопического лечения……. С. 60
41. Таблица 8 – Динамика морфологических данных после АПК…….. С. 64
42. Таблица 9 – Динамика эндоскопической картины на различных этапах лечения…… С. 65
43. Таблица 10 – Эффективность эндоскопического лечения ПБ……... С. 80
44. Таблица 11 – Рекомендации по ведению пациентов с ПБ……. С. 81
45. Таблица 12 – Сравнительная оценка эффективности действия препаратов ингибиторов протонной помпы…… С. 84