

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ  
П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ТИСЕЛЬСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК: 616.329-003.972-06:[616.34-007.43-031:611.26]-089.168-035

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ  
МЕТАПЛАЗІЙ СТРАВОХОДУ В ПОЄДНАННІ З ГРИЖАМИ  
СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ**

Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.03 – хірургія)

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилення на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ В. В. Тисельський

Науковий керівник Кебкало Андрій Борисович, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Тисельський В.В.* Оптимізація хірургічної тактики лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Хірургія»). – Національний медичний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2022.

В дисертації представлена обґрунтована модель оптимізації лікування метаплазії стравоходу, а саме стравоходу Барретта (СБ), в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) з метою вирішення актуального наукового завдання – знизити частоту рецидивів і ускладнень при комбінованому малоінвазивному лікуванні шляхом застосування високочастотного зварювання живих тканин та етапності лікування.

Відповідно до розробленої програми, з використанням методів наукового дослідження, науково-дослідницька робота виконана в п'ять етапів.

На *першому етапі* проведено аналіз інформаційних наукових ресурсів з метою вивчення міжнародного та вітчизняного досвіду стосовно поширення метаплазії стравоходу, в тому числі в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми.

Актуальність цієї проблеми полягає в тому, що вірогідність виникнення залозистого раку у пацієнтів з циліндричноклітинною (кишковою) метаплазією складає 0,5-0,8 % на рік або 5-8 % протягом життя. Розповсюдженість метаплазії стравоходу у жителів Європи, за різними даними, коливається від 2 до 5 %. У той же час, при наявності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з грижею стравохідного отвору діафрагми або без неї, циліндроклітинна метаплазія слизової оболонки діагностується в 10-15 % пацієнтів. Хвороба вражає частіше всього людей працездатного віку (20-50 років) та має важкі симптоми (дисфагія,

печія, втрата апетиту, за груднинні болі) та ускладнення (кровотечі, езофагіт, рак стравоходу, пневмонії, бронхіти та інші). Саме тому захворювання є важливою соціально-медичною проблемою сьогодення.

Лікування хворих з СБ направлено на усунення симптомів ГЕРХ та зниження ризику розвитку аденокарциноми. Проте, стандарти лікування СБ не розроблені. Наявні дані про можливість зворотнього розвитку осередків метаплазії при проведенні консервативної терапії суперечливі.

В останні роки зріс інтерес до ендоскопічних методів лікування СБ, що передбачає відновлення нормального епітелію стравоходу шляхом контрольованої деструкції епітелію Барретта та його реепітелізації в умовах кислотосупресії. Проте, питання щодо найбільш ефективного способу лікування СБ залишається відкритим.

Незважаючи на широкий спектр фармакологічних препаратів, медикаментозна терапія при даній комбінації захворювань має лише допоміжний характер при комплексному лікуванні.

Системний аналіз джерел наукової інформації забезпечив можливість визначення на *другому етапі* роботи мети, завдань, бази дослідження, розробки програми, вибору методів та обґрунтування обсягу дослідження. З 2015 по 2021 роки проконсультовано 160 пацієнтів за наявності комбінації ГСОД з різними типами метаплазій нижньої третини стравоходу. Виявлено 35 хворих з товстокишковою метаплазією та 24 – з метаплазією за фундальним типом, що стало підставою для виключення даної групи хворих з дослідження, оскільки даний вид метаплазій не підлягає оперативному втручанню на слизовій оболонці, а вимагає виключно спостереження в динаміці.

У 12 хворих діагностовано стравохід Барретта, але при наявності гігантських ГСОД з площами стравохідного отвору діафрагми (СОД) більше  $20 \text{ см}^2$  (за класифікацією Грубніка В. В. та Малиновського А. В., 2013). Дана

група пацієнтів також не була включена у дослідження, оскільки не відповідала критеріям відбору.

У 89 хворих було діагностовано тонкокишкову метаплазію з коротким сегментом C1-3M2-4 (за Празькою класифікацією) з важкою дисплазією без вузлуотворення з ГСОД I типу (аксіальні киля) малого та середнього діаметру (площа СОД до 20 см<sup>2</sup>). Переважали чоловіки 56, жінок 33. Середній вік хворих становив 55±7 років.

У 60 % індекс маси тіла (ІМТ) був більше норми і становив 28±3.

Виділена група хворих була рандомізована за віком, статтю, ІМТ, розмірами СОД, супутніми патологіями, а також за часом виникнення симптомів (печія, дискомфорт за грудниною, кашель, дисфагія та інші). Середній симптомний період становив 26±8 міс.

На *третьому етапі* вивчалися особливості послідовності проведення етапності лікування та вибору методу абляції.

Так, було визначено, що біологічне зварювання є безпечнішим методом при лікуванні стравоходу Барретта в порівнянні з проведенням аргноплазмової коагуляції (АПК). Завдяки даному методу скорочується тривалість оперативного втручання (13±3хв) у порівнянні із виконанням АПК, при якому коагуляція слизової тривала на 7 хвилин довше ( $p=0,00056; \alpha=0,05$ ). Виконання другого етапу оперативного втручання (антирефлюксної операції) при первинній абляції височастотним зварюванням живих тканин (ВЧЗЖТ) становив 110±12 хвилин, який після АПК був на 35 хвилин тривалішим ( $p=0,013; \alpha=0,05$ ), через менш виражені явища периезофагеального злукового процесу.

На користь методу височастотного зварювання живих тканин свідчить також факт реєстрації меншого відсотка ускладнень, в порівнянні з АПК. Для порівняння, після АПК, як первинного етапу лікування, зареєстровано 52,17 %, і лише 8,33 % при виконанні ВЧЗЖТ ( $\chi^2=0,00335; \alpha=0,05$ ). Такі показники, в свою чергу, сприяли меншому відсотку усіх

ускладнень після проведення другого етапу лікування (20,7% в порівнянні з АПК, де зареєстровано 78,26 % ( $\chi^2=0,00012$ ;  $\alpha=0,05$ )).

Виконуючи оцінку почерговості оперативного втручання: абляція+операція чи операція+абляція – було виявлено, що тривалість оперативного антирефлюксного втручання не була статистично значимою ( $p=0,065$ ;  $\alpha=0,05$ ). При цьому, виконання абляції, як вторинного етапу лікування, сприяло подовженню тривалості АПК на 5 хвилин, а ВЧЗЖТ – на 7 хвилин. Проведення лікування стравоходу Барретта в запропонованій послідовності викликало збільшення ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. В результаті проведення ВЧЗЖТ зареєстровано 36 % ускладнень, а при АПК – 75 % ( $\chi^2=0,00181$ ;  $\alpha=0,05$ ).

На *четвертому етапі* вивчались морфологічні зміни слизової стравоходу.

Гістологічно було доведено, що найкраща нормалізація стінки стравоходу відбувається при виконанні ВЧЗЖТ в послідовності ВЧЗЖТ+антирефлюксна операція. В даному випадку нормалізація стінки стравоходу після першого етапу лікування відбулась на  $53\pm 7$  добу, а після другого етапу – на  $86\pm 6$  добу.

Отримані результати дозволили *на п'ятому етапі* дослідження провести аналіз віддалених результатів лікування та оцінити ефективність обраного методу лікування. Завдяки методу ВЧЗЖТ значно скорочується час виконання оперативних втручань, зменшується запальний процес поза стінками стравоходу, кількість рубцевих стриктур та рецидивів метаплазії, набагато швидше нормалізується якість життя пацієнтів, зменшується кількість днів проведених хворим в стаціонарі. Також значно скорочується весь термін лікування, що значно знижує фінансові витрати хворого та на державному рівні в цілому.

*Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні:*

- Вперше обгрунтовано поетапність виконання ВЧЗЖТ та лапароскопічної фундоплікації у хворих з метаплазією слизової стравоходу в поєднанні з ГСОД.
- На основі досліджень біоптатів слизової стравоходу вперше морфологічно обгрунтовано строки виконання ВЧЗЖТ до корекції кардіоезофагеального переходу.
- Проведений порівняльний аналіз ускладнень, безпосередніх та віддалених результатів після проведення ВЧЗЖТ та АПК в комбінації з лапароскопічною крурорафією з фундоплікацією, внаслідок чого виявлено менший ризик ускладнень у пацієнтів, яким першим етапом виконується ВЧЗЖТ з наступним виконанням антирефлюксної операції.

За результатами дослідження доповнені наукові знання про патологію та удосконалені підходи щодо вибору хірургічної тактики лікування в практиці хірурга.

*Практичне значення* роботи полягає в тому, що її результати стали підставою для:

- 1) Удосконалена методика етапності виконання фундоплікації мінімізує інтра та після операційні ускладнення.
- 2) Етапність виконання та морфологічна обгрунтованість мініінвазивних втручань дозволяє вагомо сумарно зменшити тривалість повного курсу лікування.
- 3) Внаслідок даної етапності лікування зменшуються фінансові затрати на медикаментозну терапію.
- 4) Наша методика ВЧЗЖТ мінімізується ймовірність повторних сеансів зварювання.
- 5) Зменшується тривалість оперативного втручання, як самої абляції так і антирефлюксної операції.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження в закладах охорони здоров'я.

**Ключові слова:** стравохід Барретта, грижа стравохідного отвору діафрагми, аргноплазменна коагуляція, високо частотне зварювання живих тканин, фундоплікація, крурорафія.

## SUMMARY

Tyselskyi V.V. Optimization of the surgical treatment of esophageal metaplasia in combination with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the Doctor of Philosophy degree in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine ("Surgery"). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2022.

The dissertation presents a substantiated model of optimization of treatment of esophageal metaplasia, namely Barrett's esophagus, in combination with hernia of the esophageal orifice of the diaphragm in order to solve an urgent scientific problem - to reduce the frequency of recurrences and complications in combined minimally invasive treatment of high-frequency welding of living tissues and stages of treatment. According to the developed program, using research methods, research work was performed in five stages.

At the first stage, the analysis of information scientific resources was carried out in order to study international and domestic experience in the spread of esophageal metaplasia, including in combination with esophageal hernia of the diaphragm.

The urgency of this problem is that the probability of developing glandular cancer in patients with cylindrical (intestinal) metaplasia is 0.5-0.8 % per year or 5-8 % during life. The prevalence of esophageal metaplasia in Europeans, according to various data, ranges from 2 to 5 %. At the same time, in the presence of gastroesophageal reflux disease (GERD) with or without esophageal hernia, cylindrical cell metaplasia of the mucous membrane is diagnosed in 10-15 % of patients. The disease most often affects people of working age (20-50 years). He has severe symptoms (dysphagia, heartburn, loss of appetite, chest pain) and severe complications (bleeding, esophagitis, esophageal cancer, pneumonia, bronchitis, etc.), which is why he is a serious problem in society.



Treatment of patients with Barrett's esophagus is aimed at eliminating the symptoms of GERD and reducing the risk of adenocarcinoma. However, standards for the treatment of Barrett esophagus have not been developed. The available data on the possibility of reversal of metaplasia on the background of conservative therapy are contradictory. In recent years, there has been a growing interest in endoscopic treatments for Barrett esophagus, the principle of which is the restoration of normal esophageal epithelium by controlled destruction of Barrett's epithelium and its reepithelialization under acid suppression. However, the question of the most effective treatment of Barrett esophagus remains open.

Despite the wide range of pharmacological drugs, drug therapy in this combination of diseases is only ancillary to complex therapy.

Systematic analysis of sources of scientific information provided opportunities to determine in the second stage of the purpose, objectives, research base, program development, choice of methods and justification of the scope of research. From 2015 to 2021, 160 patients with a combination hernias of the esophageal cavity of the diaphragm in combination with different types of esophageal metaplasia were consulted. There were 35 patients with colonic metaplasia and 24 with fundal metaplasia. These patients were excluded from the study group because this type of metaplasia is not subject to surgery on the mucosa, and requires only monitoring in the dynamics.

12 patients were diagnosed with Barrett's esophagus, but in the presence of giant hernias of the esophageal orifice of the diaphragm with areas of esophageal orifice of the diaphragm more than 20 cm<sup>2</sup> (according to the classification of Grubnik V. V. and Malinovsky A. V., 2013) .This group of patients was also not included because it did not meet the selection criteria.

89 patients were diagnosed with small intestinal metaplasia with a short segment C1-3M2-4 (according to the Prague classification) with severe dysplasia without nodules with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm with type I (axial hernias) of small and medium diameter (esophageal orifice of the diaphragm

area up to 20 cm<sup>2</sup>). Men predominated 56 and women 33. The mean age of patients was 55±7 years.

In 60 % of body mass index (BMI) was more than normal and was 28±3.

The selected group of patients is divided by age, sex, BMI, esophageal orifice of the diaphragm size, comorbidities, as well as the time of onset of symptoms (heartburn, chest discomfort, cough, dysphagia and others). The mean symptomatic period was 26 ± 8 months.

At the third stage, the peculiarities of the sequence of stages of treatment and the choice of ablation method were studied.

Thus, it was determined that biological welding (high-frequency welding, HFW) is a safer method in the treatment of Barrett's esophagus compared with argonplasma coagulation (APC). For this method, the duration of the operation itself is reduced (13±3 minutes) in comparison with the performance of APC, in which ablation of the mucosa lasted 7 minutes longer ( $p=0.00056$ ;  $\alpha=0.05$ ). Execution of the second stage of surgery (antireflux surgery) during the primary ablation of the HFW was 110±12 minutes, and after APC was 35 minutes longer ( $p=0.013$ ;  $\alpha=0.05$ ), due to less pronounced phenomena of paraesophageal joint process.

In favor of the method of high-frequency welding of living tissues is also evidenced by the fact of registration of less percent rejection of complications, in comparison with APC. After APC, as the primary stage of treatment, 52.17 % were registered, and in total, for comparison, 8.33 % when performing HFW ( $\chi^2=0.00335$ ;  $\alpha=0.05$ ). Such data, in turn, contributed to a lower percentage of complications after the second stage of treatment (20.7 % compared to APC, where 78.26 % were registered ( $\chi^2=0.00012$ ;  $\alpha=0.05$ )).

Assessing the sequence of surgical intervention: ablation+operation or operation + ablation, it was found that the duration of surgical antireflux intervention was not statistically significant ( $p=0.065$ ;  $\alpha=0.05$ ). At the same time, ablation, as a secondary stage of treatment, contributed to the prolongation of the duration of APC by 5 minutes, and HFW by 7 minutes. Treatment of Barrett's

esophagus in the proposed sequence caused an increase in complications in the early postoperative period. As a result of HFW 36 % of complications were registered, and at APC – 75 % ( $\chi^2=0,00181$ ;  $\alpha=0,05$ ).

At the fourth stage, morphological changes of the esophageal mucosa were studied.

Histologically, it was proved that the best normalization of the esophageal wall occurs when performing HFW in the sequence of HFW+antireflux surgery. In this case, the normalization of the esophageal wall after the 1-th stage of treatment occurred on day  $53\pm 7$ , and after the second stage - on  $86\pm 6$  days.

The results obtained in the fifth stage of the study allowed to analyze the long-term results of treatment and evaluate the effectiveness of the chosen method of treatment. Thanks to the method of HFW significantly reduces the time of surgery, reduces the inflammatory process outside the esophageal wall, the number of scar strictures and recurrences of metaplasia, much faster normalizes the quality of life of patients, reduces the number of days spent in hospital. It also significantly reduces the entire duration of treatment, which ultimately significantly reduces the financial costs of the patient and at the state level as a whole.

The scientific novelty of the obtained research results is that for the first time in Ukraine:

- For the first time, the phased implementation of HFW and laparoscopic fundoplication in patients with metaplasia of the esophageal mucosa in combination with hernias of the esophageal orifice of the diaphragm was substantiated.

- Based on studies of biopsies of the esophageal mucosa, for the first time morphologically justified the timing of the HFW before correction of the cardioesophageal transition.

- A comparative analysis of complications, immediate and long-term results after HFW and APC in combination with laparoscopic crurography with fundoplication, resulting in a lower risk of complications in patients with the first stage of HFW followed by antireflux intervention.

The results of the study supplemented the scientific knowledge of pathology and improved approaches to the choice of surgical tactics of treatment in the practice of the surgeon.

The practical significance of the work is that its results became the basis for:

1) Improved method of phased implementation of fundoplication minimizes intra and postoperative complications.

2) The stages of implementation and morphological validity of minimally invasive interventions can significantly reduce the duration of the full course of treatment.

3) As a result of this stage of treatment, the financial costs of drug therapy are reduced.

4) Our HFW technique minimizes the likelihood of repeated welding sessions.

5) Reduces the duration of surgery, both ablation and antireflux surgery.

The results of evaluating the effectiveness of the developed models and algorithms in the research base allow us to recommend their implementation in health care facilities.

**Key words:** Barrett's esophagus, diaphragmatic esophageal hernia, argonplasmic coagulation, high-frequency welding of living tissues, fundoplication, crurography.

### **Список публікацій здобувача:**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Tyselskyi VV, Poylin VY, Kebkalo AB.: Biological welding – novel technique in the treatment of esophageal metaplasia. Pol Przegl Chir 2020;93(5):61-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1176. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

2. Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Гордовський ВА, Кебкало АБ. Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу. Клін. хірургія. 2020;87(5-6):9-12. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.09. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

3. Tyselskyi V, Poylin V, Tkachuk O, Kebkalo A. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus. Pol Przegl Chir. 2021 May 14;93(5):34-38. doi: 10.5604/01.3001.0014.8863.1-5. *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

4. Тисельський ВВ, Кебкало АБ.: Корекція кардіоезофагального переходу як етап лікування після ендоскопічного зварювання метаплазії стравоходу. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. 2021, Т25, №2:296-300. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-19). *(Дисертантові належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка статті до публікації).*

*Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:*

5. Кебкало АБ, Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Плем'яник СВ, Рейті АО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб лікування метаплазії стравоходу (стравоходу Барретта). Патент на корисну модель № 12995626. 2018 Листопад 26.

6. Тисельський ВВ. Використання аргано-плазменної коагуляції та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми. In: Programme abstracts book Monothematic conference on the state of art in hernia reparation under the auspices of the European hernia society. 2018 Sep 9-22; Lviv, Ukraine. Lviv; 2018. p. 21.

7. Тисельський ВВ. Зварювання живих тканин і хірургічне лікування стравохідної метаплазії в комбінації з грижами стравохідного отвору діафрагми. Oral Presentations. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 2018 May 30-June 1 2018: Surg Endosc. 2018;32. p. 430–82. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6180-6>

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ЗМІСТ</b> .....	15
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	18
<b>ВСТУП</b> .....	19
<b>РОЗДІЛ 1. МЕТАПЛАЗІЯ СТРАВОХОДУ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИРІШЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	28
1.1. Проблематика визначення поняття «метаплазія стравоходу».....	28
1.2. Основи етіології стравоходу Барретта.....	32
1.3. Епідеміологія.....	34
1.4. Особливості розвитку стравоходу Барретта при грижі стравохідного отвору діафрагми.....	36
1.5. Особливості лікування стравоходу Барретта.....	40
1.5.1 Ендоскопічні методи ерадикації.....	40
1.5.2. Ендоскопічна абляція.....	45
1.5.3. Медикаментозна терапія при стравоході Барретта.....	51
1.5.4. Особливості антирефлюксного оперативного втручання.....	54
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	60
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	60
2.1.1 Характеристика пацієнтів I групи дослідження (абляція+антирефлюксна операція).....	61

2.1.1.1. Характеристика пацієнтів I А групи дослідження (аргоноплазменна коагуляція).....	62
2.1.1.2. Характеристика пацієнтів I Б групи дослідження (високочастотне зварювання живих тканин).....	62
2.1.2. Характеристика пацієнтів II групи дослідження (антирефлюксна операція+абляція).....	63
2.1.2.1. Характеристика пацієнтів II А групи дослідження (аргоноплазменна коагуляція).....	64
2.1.2.2.Характеристика пацієнтів II Б групи дослідження (високочастотне зварювання живих тканин).....	64
2.2. Методи дослідження.....	65
2.2.1. Загальноклінічні методи.....	64
2.2.2. Лабораторні методи.....	66
2.2.3.Апаратні та інструментальні методи.....	67
2.2.4.Гістологічне дослідження слизової оболонки стравоходу.....	72
2.2.5.Лапароскопічне оперативне втручання.....	74
2.2.6.Аргоноплазменна коагуляція.....	77
2.2.7. Високочастотне зварювання тканин .....	78
2.3. Статистичні методи.....	81
<b>РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАПЛАЗІЇ СТРАВОХОДУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГРИЖЕЮ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ.....</b>	<b>85</b>
3.1. Формування проблематики питання та розподіл пацієнтів за групами...	85
3.2. Особливості оперативного втручання у пацієнтів I групи дослідження (абляція+ антирефлюксна операція).....	86



3.3. Особливості лікування у пацієнтів II групи (антирефлюксна операція +абляція) дослідження в порівнянні з I групою абляція+ антирефлюксна операція).....92

## **РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГО-ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

**СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА**..... 98

4.1. Гістологічні аспекти стравоходу Барретта.....98

4.2. Морфологічна характеристика при виконанні аргоноплазменної коагуляції, як первинного етапу лікування.....101

4.3. Морфологічна характеристика при високочастотному зварюванні живих тканин, як первинного етапу лікування.....103

4.4. Морфологічна характеристика при АПК, як вторинному етапі лікування.....106

4.5. Морфологічна характеристика при ВЧЗЖТ як вторинного етапу.....108

**РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**.....112

5.1.1. Оцінка віддалених результатів лікування в I групі дослідження (абляція+антирефлюксна операція).....112

5.2. Оцінка віддалених результатів лікування в II групі дослідження (антирефлюксна операція +абляція).....113

5.3. Порівняння отриманих результатів лікування після АПК та ВЧЗЖТ в двохгрупах.....115

**РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**.....118

**ВИСНОВКИ**.....127

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**.....128

**ДОДАТКИ**.....154

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПК – аргноплазмова коагуляція

ВЧЗЖТ – високочастотне зварювання тканин

ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ГСОД – грижа стравохідного отвору діафрагми

ЕГДС – ендоскопічна гастродуоденоскопія

ІМТ – індекс маси тіла

ІПП – інгібітори протонної помпи

КМ – кишкова метаплазія

КТ – комп'ютерна томографія

СБ – стравохід Барретта

СО – слизова оболонка

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦД – цукровий діабет

ШМ – шлункова метаплазія

НВІ – вузькоспектральна ендоскопія

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту. Всесвітньою організацією охорони здоров'я ГЕРХ визнана захворюванням ХХІ століття, на яке страждає від 20 до 50 % населення різних країн світу. Продемонстровано високу поширеність ГЕРХ серед населення в країнах Західної Європи і Північної Америки (10-20 %), Південної Америки (10 %), Азії (5 %), Туреччини (20 %). При цьому максимальне поширення захворювання спостерігається в економічно розвинутих країнах з тенденцією до збільшення захворюваності, особливо у віковому діапазоні пацієнтів 30-39 років (Kellerman та Kintanar. 2017; Yamasaki та співавт., 2018; Maret-Ouda та співавт.; 2020).

В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалася з 2009 року, коли було зареєстровано 31190 хворих на ГЕРХ. В останні роки захворюваність на ГЕРХ в Україні значно зросла, переважно за рахунок осіб працездатного віку. Наявні дані, що поширеність ГЕРХ в Україні складає від 11,1 до 30 %, проте реальна поширеність ГЕРХ може бути значно більшою, оскільки близько 25 % хворих не звертаються до лікарів, займаються самолікуванням, а у частини пацієнтів ГЕРХ має безсимптомний перебіг (Бичков та Яхницька, 2017).

Оскільки ГЕРХ є багатофакторним захворюванням з різноманітними клінічними проявами, морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу, захворювання залишається провідною причиною зниження якості життя, працездатності і розвитку численних ускладнень. Серед них – класичний рефлюксний синдром, синдром болю в грудній клітці, рефлюкс-езофагіт, стриктура стравоходу, стравохід Барретта (СБ), аденокарцинома, кашель, ларингіт, бронхіальна астма, ерозії зубної емалі, фарингіт, синусити, ідіопатичний фіброз легенів рефлюксної природи (Lee та співавт., 2021). Саме тому проблему ГЕРХ сьогодні розглядають, як одну з найактуальніших,

про що свідчить велика кількість публікацій, методичних рекомендацій, інформаційних повідомлень. Як відзначається у глобальному консенсусі, прийнятому на підсумковому засіданні міжнародної робочої групи з вивчення ГЕРХ в Монреалі (Канада), ГЕРХ – це стан, що розвивається в результаті рефлюксу шлункового або кишково-шлункового вмісту, що викликає патологічні симптоми і/або призводить до розвитку ускладнень. (Vakil та співавт., 2006). При цьому, багато аспектів захворювання у наш час залишаються не дослідженими.

Одним з ускладнень, що виникають в результаті ГЕРХ, є кишкова метаплазія і, як результат, розвиток СБ (Souza, 2017). Актуальність цієї проблеми полягає у доведеній еволюційній траєкторії СБ до злоякісного фенотипу. Так, ймовірність виникнення залозистого раку у пацієнтів з циліндричноклітинною (тонкокишковою) метаплазією складає 0,5-0,8 % на рік або 5-8 % протягом життя (Schmidt та співавт., 2022). Розповсюдженість метаплазії стравоходу у жителів Європи, за різними даними, коливається від 2 до 5 % (Arnold та співавт., 2020; Thrift., 2021). У той же час, при наявності ГЕРХ з грижою стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) або без неї, циліндроклітинна метаплазія слизової оболонки діагностується у 10-15 % пацієнтів. Хвороба вражає переважно осіб працездатного віку (20-50 років), має важкі симптоми (дисфагія, печія, втрата апетиту, за груднинні болі) та тяжкі ускладнення (кровотечі, езофагіт, рак стравоходу, пневмонії, бронхіти та інші). Саме тому кишкова метаплазія (КМ) і СБ залишаються серйозною медико-соціальною проблемою сучасності (Roman та Kahrilas, 2015; Amadi та Gatenby, 2017).

Стравохід Барретта – потенційно передракове захворювання стравоходу, що є грізним ускладненням ГЕРХ. Підвищений інтерес до СБ зумовлений високою поширеністю та зростанням захворюваності на ГЕРХ, а також збільшенням частоти виявлення аденокарциноми дистального відділу стравоходу (Biswas та співавт., 2018).

До цього часу термін «стравохід Барретта» фахівцями трактується дуже варіабельно. Деякі вчені включає у поняття СБ будь-яку циліндроклітинну метаплазію (Vakil та співавт., 2006), тоді як інші – лише морфологічно підтверджену кишкову метаплазію (Falk., 2015). Цікаво, що жоден з пацієнтів, описаних N. Barrett, не мав КМ, а отже, і СБ, призвівши до думки, що використання такого штучного терміну як «стравохід Барретта» перешкоджає розумінню того стану, до якого він застосовується. Незважаючи на суперечки щодо визначення СБ, думка більшості вчених збігається в тому, що тільки тонкокишкова метаплазія епітелію має злякисний потенціал (Kunzmann та співавт., 2019), але отримані висновки залишаються предметом численних дискусій (Cook та Thrift, 2021).

Основними факторами ризику розвитку СБ, за даними зарубіжних авторів, є літній вік хворих, чоловіча стать, біла раса, наявність ГСОД, підвищений індекс маси тіла (ІМТ) та абдомінальний тип ожиріння (Asreah та Abdullhameed, 2021; Sharma та Ho, 2016). Актуальні вітчизняні дані щодо основних етіопатогенетичних механізмів формування СБ обмежені (Калініченко та співавт., 2019).

Відомо, що ключовою ланкою патогенезу СБ, як і ГЕРХ, є моторні порушення, що призводять до виникнення патологічного рефлюксу. Наведено дані про нижчі показники тиску нижнього стравохідного сфінктера (НСС) у хворих з СБ порівняно з хворими на ГЕРХ у цілому, більшу частоту формування ГСОД і перистальтичної дисфункції стравоходу (Roman та Kahrilas, 2015). Водночас, залишається невисвітленим питання, чи є патогенетичні особливості у хворих з різними формами СБ – шлункової (ШМ) та кишкової метаплазії, які зумовлюють розвиток захворювання за тим чи іншим типом.

З метою підвищення діагностичної точності ендоскопічних досліджень, що проводяться, в даний час, використовують ряд уточнюючих методик (хромоендоскопія, збільшувальна ендоскопія, візуалізація у вузькоспектральному діапазоні) (Dumoulin та співавт., 2021). При цьому,

питання про найбільш оптимальний діагностичний алгоритм залишається невирішеним, а дані про ефективність зазначених методик часто є суперечливими (Sharma та співавт., 2016). Принципово новим методом ендоскопічної діагностики є конфокальна лазерна ендомікроскопія, що дозволяє досліджувати тканини на клітинному рівні *in vivo* (Canto та співавт., 2014). У вітчизняній літературі дані щодо ефективності цього методу діагностики СБ обмежені, але спосіб вважається перспективним.

Лікування хворих з СБ направлено на усунення симптомів ГЕРХ та зниження ризику розвитку аденокарциноми. Проте, стандарти лікування СБ не розроблені (Eluri та Shaheen, 2017). Наявні дані про можливість зворотного розвитку осередків метаплазії на тлі консервативної терапії суперечливі (Rees та співавт., 2021). В останні роки зріс інтерес до ендоскопічних методів лікування СБ, принципом яких є відновлення нормального епітелію стравоходу шляхом контрольованої деструкції епітелію Барретта та його реепітелізації в умовах кислотосупресії (Lipman та Haidry, 2017; Weusten та співавт., 2017). Проте, питання найбільш ефективного методу лікування СБ залишається відкритим.

Незважаючи на широкий спектр фармакологічних препаратів, медикаментозна терапія при даній комбінації захворювань має лише допоміжний характер при комплексному лікуванні.

Актуальність ранньої діагностики та адекватної терапії СБ, а також відсутність єдиної думки дослідників щодо цього питання стало обґрунтуванням вибору теми нашої роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану наукових досліджень Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (термін виконання 2015-2021 рр., № державної реєстрації 0115u002170) та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії та проктології. Автор особисто здійснював збір первинного матеріалу, його

аналіз та впровадження результатів у практику. Здобувач є виконавцем окремого фрагменту зазначеної наукової теми кафедри (“Розробка нових відкритих та лапароскопічних методів хірургічного лікування захворювань передньої черевної стінки та органів черевної порожнини”).

**Мета дослідження.**

Зниження частоти рецидивів і ускладнень при комбінованому малоінвазивному лікуванні метаплазій стравоходу (стравоходу Барретта) у поєднанні з ГСОД шляхом застосування височастотного зварювання живих тканин та етапності лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Морфологічно обґрунтувати строки виконання абляції після антирефлюксної операції та терміни виконання корекції кардіоезофагеального переходу після абляції.

2. Обґрунтувати поетапність виконання абляції та лапароскопічної фундоплікації у хворих з метаплазією слизової стравоходу у поєднанні з ГСОД.

3. Обґрунтувати перевагу височастотного зварювання тканин (ВЧЗЖТ) над аргноплазмовою коагуляцією (АПК).

4. Провести порівняльний аналіз ускладнень, безпосередніх та віддалених результатів після проведення АПК та ВЧЗЖТ та лапароскопічної крурорафії з фундоплікацією.

*Об’єкт дослідження:* стравохід Барретта в поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми.

*Предмет дослідження:* Малоінвазивне лікування метаплазій стравоходу у поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.

**База дослідження:** Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

**Період дослідження:** 2017-2021 рр.

*Методи дослідження:*

- бібліосемантичний – для аналізу вітчизняного та зарубіжного досвіду лікування метаплазій стравоходу у поєднанні з грижами стравохідного отвору діфрагми;
- епідеміологічний – для вивчення та аналізу поширеності хвороб, захворюваності населення, тенденцій змін демографічних показників;
- загальноклінічні та біохімічні – для вивчення та аналізу лабораторних показників та їх змін при досліджуваних патологічних станах;
- інструментальні – для проведення додаткових обстежень з метою діагностики, верифікації діагнозу. Було застосовано такі інструментальні методи: ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ендоскопічне дослідження, рН-метрія, ендо-УЗД;
- медико-статистичний – для збору, обробки, аналізу та оцінки інформації, отриманої на етапах дослідження;

**Наукова новизна отриманих результатів.**

- Вперше в Україні обґрунтовано поетапність виконання ВЧЗЖТ та лапароскопічної фундоплекції у хворих з метаплазією слизової стравоходу у поєднанні з ГСОД.
- На основі досліджень біоптатів слизової стравоходу вперше морфологічно обґрунтовано строки виконання ВЧЗЖТ після антирефлюксної операції.
- Проведений порівняльний аналіз ускладнень, безпосередніх та віддалених результатів після проведення ВЧЗЖТ і АПК в комбінації з лапароскопічною крурорафією та фундоплекцією, внаслідок чого виявлено менший ризик ускладнень у пацієнтів, яким першим етапом виконується ВЧЗЖТ з наступною лапароскопічною фундоплекцією.



За результатами дослідження доповнені наукові знання про патологію та удосконалені підходи щодо вибору хірургічної тактики лікування в практиці хірурга.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

- 1) Удосконалена методика етапності виконання фундоплекції мінімізує інтра- та післяопераційні ускладнення.
- 2) Етапність виконання та морфологічна обґрунтованість мініінвазивних втручань дозволяє вагомо сумарно зменшити тривалість повного курсу лікування.
- 3) Внаслідок даної етапності лікування зменшуються фінансові затрати на медикаментозну терапію.
- 4) Наша методика ВЧЗЖТ мінімізується ймовірність повторних сеансів зварювання.
- 5) Зменшується тривалість оперативного втручання, як самої абляції так і антирефлюксної операції.

Результати оцінки ефективності розроблених моделей та алгоритмів в умовах бази дослідження дозволяють рекомендувати їх впровадження в закладах охорони здоров'я.

### **Впровадження результатів дослідження в практику.**

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в повсякденну практику в умовах Київської міської лікарні №7 та №15.

### **Особистий внесок здобувача.**

Автором самостійно виконано пошук наукової медичної інформації за темою дослідження та проведено її аналіз; розроблено програму дослідження та обрано комплекс діагностичних методик відповідно до мети та поставлених завдань дослідження. Власноруч сформовано базу даних з первинних джерел, проведено систематизацію, статистичну обробку та аналіз отриманих даних за кількісними та якісними ознаками, здійснено наукову інтерпретацію отриманих результатів, науково обґрунтовано діагностично-

лікувальні алгоритми та модель оптимізації лікування стравоходу Барретта в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми. Всі клінічні дослідження виконано автором самостійно, лабораторні та інструментальні – разом з відповідними спеціалістами (організації, де виконувалось дослідження, вказані в роботі). Автор особисто приймав участь у більшості операцій, виконаних у тематичних хворих. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою програмного забезпечення OpenOffice та ліцензованої програми STATISTICA 6.1 для Windows. Автором особисто написані всі розділи дисертації, сформульовані та узагальнені висновки. Дисертант є основним співавтором наукових публікацій за темою дисертації.

### **Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися й обговорювалися на:

1. 26-й Міжнародному конгресі EAES (м. Лондон, Англія. 30 травня-01 червня 2018 р. Усна доповідь на тему: Використання біологічного зварювання і хірургічних методів лікування метаплазії стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
2. Міжнародній конференції Європейської асоціації хірургів-герніологів (м. Львів, 9-11 вересня 2018 р.). Тезисна доповідь на тему: Використання аргоно-плазменної коагуляції та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
3. X ювілейній, науково-практичній конференції-брифінгу: Рациональне використання енергії в хірургії (м. Ірпінь, 31 травня 2019 р.). Усна доповідь на тему: Використання біологічної зварки та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю: Сучасні технології в алопластичній та лапароскопічній хірургії гриж живота (м.

Київ, 14-15 листопада 2019 р.). Усна доповідь на тему: Використання біологічної зварки та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.

### **Публікації.**

За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, в яких висвітлено основний зміст роботи, в тому числі – 2 статті в журналах, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus, 2– у збірниках тез, матеріалах конференцій та конгресу, 1 – патент на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 127 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями, 32 рисунками. Список використаної літератури містить 220 джерел, зокрема – 18 кирилицею, 202 – латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### МЕТАПЛАЗІЯ СТРАВОХОДУ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ТА МЕТОДИ ЇХ ВИРІШЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Проблематика визначення поняття «метаплазія стравоходу»

Метаплазія стравоходу або стравохід Барретта (СБ) – набутий стан, що розвивається в результаті заміщення багат шарового плоского епітелію нижньої частини стравоходу специфічним циліндричним епітелієм [25]. Сучасні підходи до діагностики, лікування і спостереження пацієнтів з СБ, визначення поняття СБ відрізняються в різних країнах. У той час в США СБ вважається морфологічно доведена кишкова метаплазія дистального відділу стравоходу, в Англії та Японії СБ розглядається як будь-який тип циліндроклітинної метаплазії (як кишковий, так і кардіальний) дистального відділу стравоходу. Причиною таких відмінностей вважається різний їх внесок в процес канцерогенезу [26]. Підвищена увага дослідженню проблеми передракової патології органів шлунково-кишкового тракту пов'язана з тенденцією до постійного підвищення показників захворюваності та смертності від раку стравоходу в багатьох країнах світу [27,28].

Метаплазія стравоходу є однією з форм і ускладненням гастроезофальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) при хронічному ушкодженні слизової оболонки стравоходу в результаті контакту з компонентами рефлюксату, а основною умовою підтвердження діагнозу є наявність кишкової метаплазії (КМ) в біоптатах [29].

Поширеність СБ істотно варіює в різних регіонах світу і має етнічні відмінності. При цьому, частота виявлення СБ становить в середньому 1,5-4 % серед загальної популяції населення. Пацієнти зі СБ становлять групу ризику щодо розвитку аденокарциноми стравоходу, з вірогідністю щорічної

злякисної трансформації в межах 0,2-2,1 %. Ризик злякисного прогресування для хворих на СБ зараз вважається нижчим, ніж повідомлялося раніше, і зараз оцінюється в 1-3 на 1000 пацієнт/років. Водночас, ця пухлина зазвичай проявляється на пізніх стадіях з метастатичним поширенням (~80 %) і має дуже поганий прогноз, а саме один з найнижчих показників 5-річної виживаності в онкології (10-15 %). При цьому, СБ є єдиним доведеним попередником аденокарциноми стравоходу [30,31].

Чіткої стратифікації ризиків для пацієнтів досі немає. В даний час загальноприйнятими факторами ризику, на яких базуються терміни спостереження та втручання, є довжина сегмента Барретта та гістологічна інтерпретація систематичних біопсій. Іншими основними модифікованими і немодифікованими факторами ризику розвитку кишкової метаплазії слизової оболонки є [11,32,33]:

- вік старше 50 років;
- чоловіча стать;
- європеїдна раса;
- в анамнезі захворювання симптоми ГЕРХ більше 5 років (56 %);
- висока секреція соляної кислоти і висока концентрація жовчних кислот в рефлюктаті;
- діафрагмальна грижа;
- абдомінальний тип ожиріння (65,1 %);
- сімейний анамнез захворювання;
- куріння;
- низьке споживання харчових волокон (91 %) [11,32,33].

Належне розуміння факторів ризику дозволяє клініцистам формувати пацієнтів групи ризику для проведення ендоскопічної діагностики. Зазвичай, для встановлення діагнозу «стравохід Барретта» клініцисти враховують лише ендоскопічну картину, коли виявляють зону гіперемії у виді вогнищ чи

«язиків полум'я» на фоні блідо-рожевої слизової оболонки стравоходу. Дана гіперемія поширюється на 3 см вище зони стравохідно-шлункового переходу чи, точніше, рівня верхньої межі нижнього стравохідного сфінктера (НСС). Однак, така інтерпретація поняття досить складна для сприйняття та виконання, оскільки потребує виконання манометричного дослідження для виявлення НСС, а з іншого боку – не достатньо точна, оскільки за стравохід Барретта можна прийняти і зону звичайного запалення на тлі рефлюкс-езофагіту в період загострення, а також не є константою розташування перехідної плоскоклітинно-циліндричноклітинної зони відносно НСС, що вносить додаткові труднощі, особливо з врахуванням терміну «короткий стравохід Барретта» [34,35].

Саме тому в наш час загальноприйнятим і об'єктивним критерієм СБ стала морфологічна верифікація діагнозу. В клінічній практиці широко використовується класифікація, запропонована в 1976 р. Paull та співавт. [36]. Згідно даної класифікації виділяють три морфологічні підтипи СБ:

- кардіальний тип, де представлена фовеолярна поверхня з наявністю муцин-продукуючих клітин;
- фундальний тип, в якому представлені крім муцин-продукуючих також специфічні для шлункового епітелію головні та парієтальні клітини;
- циліндричний тип, який являє собою муцин-продукуючі циліндричні клітини, що утворюють складки, які вміщують келихоподібні клітини, що є ознакою кишкової метаплазії [36].

Кардіальна метаплазія частіше зустрічається в короткому сегменті СБ і є найбільш ранньою метапластичною зміною стравоходу в умовах ГЕРХ. Епітелій при кардіальній метаплазії має гістологічні і імуногістохімічні властивості фовеолярного епітелію. При фундальній метаплазії визначаються залози, характерні для слизової оболонки тіла шлунка, побудовані з головних і парієтальних клітин. При кишковій метаплазії келихоподібні клітини в залозах чергуються з клітинами фовеолярного типу. Іноді у біоптатах СБ

можна знайти клітини Панета і нейроендокринні клітини [12]. Harrison та співавт. (2007) показано, що кишкова метаплазія зустрічається удвічі частіше у біоптатах з проксимальних відділів СБ в порівнянні з біопсіями, узятими ближче до гастроезофагеального переходу [37].

Перші два типи метаплазій вважаються варіантом норми, особливо кардіальний тип, наявність якого доведена в ембріогенезі і у новонароджених [38,39]. Третій тип має найбільшу значущість, адже є попередником розвитку дисплазії та аденокарциноми стравоходу [40].

Не менш важливим фактором вважається довжина сегмента СБ [41]. В наш час прийнято поділяти стравохід Барретта на короткий – до 3 см та довгий – більше 3 см. Такий поділ був запропонований Hayward [42], який стверджував, що у здорових людей також може зустрічатись кардіальний тип епітелію, розташований на 2 см вище Z-лінії. Однак пізніше було показано, що клінічне значення має короткий сегмент СБ, що містить келихоподібні клітини і є джерелом формування аденокарциноми в зоні стравохідно-шлункового переходу (справжній рак кардіального відділу шлунку, або II тип за класифікацією Siewert [43]) [44,45]. Тому в літературі наявність сегмента шлункового епітелію більше 3 см незалежно від наявності або відсутності келихоподібних клітин називається «стравохід Барретта», тоді як короткий сегмент (<3 см) поділяється на циліндроклітинний епітелій без кишкової метаплазії та циліндроклітинний епітелій з кишковою метаплазією (келехоподібні клітини) [46,47].

Одним з переконливих критеріїв при морфологічному дослідженні, що свідчать про наявність СБ, є келихоподібні клітини, розташовані в метаплазованому епітелії слизової оболонки дистального відділу стравоходу. Патогномонічною ознакою СБ є виявлення при морфологічному дослідженні келихоподібних клітин, що містять кислий муцин і забарвлюються барвником Alcian blue при рН 2,5. Саме наявність цих клітин у слизовій оболонці стравоходу, незалежно від довжини зони метаплазії (коротка чи

довга), є стигмою можливого розвитку дисплазії та подальшої малігнізації [48,49].

Отже, стравохід Барретта – це поширене хронічно прогресуюче захворювання гетерогенної природи. Ускладненням цього стану є пухлинна трансформація, яку часто не помічають через відсутність стандартизованих підходів до діагностики захворювання. Автори рекомендують проводити скринінг СБ серед пацієнтів з симптомами ГЕРХ у віці старше 50 років за наявності таких чинників ризику, як чоловіча стать, паління, ожиріння, тривалий перебіг ГЕРХ і обтяжений сімейний анамнез. Загальноприйнятим і об'єктивним критерієм СБ є морфологічна верифікація діагнозу. Так, наявність келихоподібних клітин в слизовій оболонці, а не фундальний чи кардіальний тип епітелію, більшість авторів пропонують розглядати як істинний стравохід Барретта.

## **1.2. Основи етіології стравоходу Барретта**

Найбільш значущим фактором у розвитку циліндроклітинної кишкової метаплазії (ЦКМ) у стравоході є гастроєзофагеальний рефлюкс. Значне збільшення кількості пацієнтів з рефлюкс-асоційованими захворюваннями стравоходу та їх ускладненнями за останні десятиліття, особливо серед осіб працездатного віку, визначає актуальність досліджень, що проводяться [50,51]. Однак точний механізм впливу гастроєзофагеального рефлюкату на ушкодження слизової стравоходу остаточно не вивчений [52,53].

Поширеність ГЕРХ коливається від 8,8 до 25,9 % в Європі, від 8,7 до 33,1 % на Близькому Сході, від 18,1 до 27,8 % в Північній Америці, 11,6 % в Австралії, від 2,5 до 7,8 % у Східній Азії та 23,0 % у Південній Америці [54]. У 6-12 % пацієнтів з гастроєзофагеальним рефлюксом у перспективі можливий розвиток СБ [55,56], а сам СБ розглядається як кінцева стадія розвитку (еволюції) ГЕРХ [57]. Міколашевіцеці та співавт. (2018) [25], було підкреслено кореляційну залежність між частотою, тривалістю та вираженістю гастроєзофагеального рефлюксу та частотою розвитку СБ та



аденокарциноми стравоходу. Цей взаємозв'язок був слабким при аденокарциномі кардії і відсутнім при плоскоклітинному раку стравоходу [58].

Історично, у 1976 р. у дослідженні Paull та співавт. [36] з'явився опис трьох типів метаплазії, включаючи епітелій, який зараз називають кишковою метаплазією, що є синонімом СБ. Автори лише припустили потенційну канцерогенну важливість КМ, і лише на початку 1990-х рр. кишкова метаплазія була визнана патологією з найвищим ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу [59].

Ключовими проблемами первинної (скринінг) та вторинної профілактики (нагляд) аденокарциноми є велика недіагностована популяція з СБ та неоптимальна оцінка ризику серед пацієнтів з діагностованим СБ. Недіагностування СБ призводить до виявлення більшості випадків аденокарциноми на пізній стадії захворювання, що, як наслідок, має поганий прогноз [60]. Ризик розвитку аденокарциноми на тлі СБ є у 30-125 разів вищим, ніж у популяції. Особливо високий ризик розвитку аденокарциноми стравоходу в групі на тлі СБ з дисплазією [7,61,62].

Як зазначалося вище, однією зі стигм розвитку метаплазії в СБ є поява келихоподібних клітин. Механізм появи келихоподібних клітин серед циліндричного епітелію тривалий час був дискутабельним. Багато в чому це пояснюється тим, що у дітей навіть за наявності ЦКМ келихоподібні клітини не виявлені [63]. Ці дані також були підкріплені експериментальними роботами, відповідно до яких шлунковий «кислий» рефлюкс індукує ЦКМ без появи келихоподібних клітин [64]. В експериментальній моделі Bremner та Bremner показано, що в структурі метаплазованого епітелію келихоподібні клітини з'являються тільки при додаванні в рефлюктанту дуоденального вмісту [65]. Ці дані склали основу гіпотези, що була підтверджена згодом, згідно якої ЦКМ є компенсаторним механізмом, направленим на захист слизової оболонки від кислого шлункового рефлюксу, тоді як мета- та дисплазія з'являється лише на тлі дуоденогастроезофагеального рефлюксу,

що визначає розвиток аденокарциноми [66,67]. За даними Gillen та співавт., при кислій реакції рефлюктанту метаплазія дистальної третини стравоходу характеризується зазвичай наявністю епітелію кардіального або фундального типів, тоді як при превалюванні лужного дуоденального вмісту переважають зміни по типу КМ з проявами вогнищ дисплазії [68].

Ці дані підтверджуються випадками розвитку СБ з появою келихоподібних клітин у пацієнтів після гастректомії з формуванням езофагоєюноанастомозу за наявності рефлюксу дуоденального секрету в стравохід [69,70], або навіть після субтотальних резекцій стравоходу з формуванням езофагогастроанастомозу на шії [71].

Таким чином, походження циліндроклітинної метаплазії в стравоході остаточно незрозуміло і залишається «білою плямою» в етіопатогенезі даного захворювання, оскільки структури метаплазованого епітелію включають спеціалізовані клітини слизової оболонки шлунку, такі як головні, парієтальні та клітини Паннетта, які можуть секретувати специфічні гастроінтестинальні медіатори. Наявність цих клітин не може повністю пояснювати їх походження з епітелію кардіального відділу шлунку, особливо у разі виникнення ЦКМ після гастректомії з видаленням усієї слизової оболонки шлунку.

### **1.3. Епідеміологія**

Рак стравоходу займає восьму позицію за поширеністю серед всіх онкологічних захворювань у світі і шосту – за поширеністю причин смерті від раку. Протягом останніх десятиліть спостерігалось експоненційне зростання захворюваності аденокарциномою стравоходу, що зараз складає більшість випадків раку стравоходу, діагностованих у західних країнах [72,73]. Незважаючи на прогрес у діагностиці та ранньому розпізнаванні аденокарциноми стравоходу, смертельна загроза цього захворювання зберігається, що є результатом двох ключових механізмів. По-перше, це схильність до метастазування на самих ранніх стадіях через доступ до

лімфатичного дренажу в підслизовій оболонці стравоходу. Друга причина – це мізерність симптомів до досягнення прогресивної стадії. Ця комбінація майже завжди забезпечує поганий прогноз, якщо скринінг і спостереження не здійснюються в препухлинному стані, тобто при СБ [74].

Під час проведення популяційного аналізу деякими авторами було показано, що випадки клінічно симптоматичного перебігу СБ, а іншими словами, випадки встановлення діагнозу значно поступаються асимптоматичному перебігу захворювання, коли поява мета- і навіть дисплазії протікає субклінічно [75,76]. Згідно даним Cameron та співавт. [74], у середньому клінічно частота виявлення СБ становить 22,6 на 100 000. населення, тоді як при аутопсії цей показник значно вище – 376 на 100 000. Саме цей показник дозволяє авторам стверджувати, що більшість хворих не помічають симптомів рефлюксу, а, отже, і не звертаються по медичну допомогу [77]. З іншого боку, незначні прояви рефлюксу у виді відрижки та печії в даний час, в умовах широкого доступності антацидів, призводять до безконтрольного та безсистемного лікування. Результатом цього є те, що на момент встановлення діагнозу захворювання часто знаходиться в запущеній стадії, з розвитком важкої дисплазії і навіть пре- або інвазивної аденокарциноми [78].

Поширеність СБ в загальній популяції становить приблизно 1-2 %, але може досягати 5-15 % у пацієнтів із хронічною ГЕРХ. У середньому від 8 до 12 % пацієнтів з симптомами рефлюксу, 44 % пацієнтів зі стриктурою стравоходу, 37 % – з склеродермією мають ендоскопічну та морфологічну картину СБ [79,80].

Отже, наявні дані дозволяють стверджувати, що в даний час СБ залишається гострою проблемою для подальших досліджень, оскільки, незважаючи, що у більшості випадків СБ є ускладненням ГЕРХ, також можуть страждати й безсимптомні особи, і це є фактором ризику розвитку аденокарциноми, раку стравоходу з швидким зростанням захворюваності в розвинених суспільствах.

#### **1.4. Особливості розвитку стравоходу Барретта при грижі стравохідного отвору діафрагми**

Стравохід Барретта, будучи одним з ускладнень ГЕРХ, виникає в переважній більшості випадків на тлі гриж стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), які, у свою чергу, займають лідируючу позицію серед усієї доброякісної патології стравоходу, що локалізується в області стравохідно-шлункового переходу, посідаючи 2-3 місця в структурі захворюваності шлунково-кишкового тракту, конкуруючи з такими захворюваннями, як хронічний холецистит, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки [81]

Грижа діафрагми — це стан, при якому елементи черевної порожнини, найчастіше шлунок, проходять через стравохідну щілину в середостіння [82]. Великою підкатегорією є ковзні грижі, які найбільше мають відношення до патогенезу рефлюксу, і параезофагеальні грижі, які включають або виворот шлунку під час грижі, або залучення інших органів. Ковзна грижа є частиною континууму анатомічних порушень нативного стравохідно-шлункового з'єднання, що також включає розширення діафрагмального отвору та окружну еластичність діафрагмальної зв'язки. Це викликає прогресуюче перебільшення «фізіологічної грижі», яка виникає при ковтанні, оскільки грижі шлунку симетрично піднімаються вгору разом зі скороченням поздовжнього м'яза стравоходу. Повний розвиток ковзної грижі діафрагми характеризується поділом між нижнім стравохідним сфінктером та ніжками діафрагми, які зазвичай працюють у синергії, підвищуючи антирефлюксний бар'єр [83,84]. ГСОД зустрічається у 26-50 % пацієнтів в загальній популяції і понад 50 % осіб старшої вікової групи. При цьому, поширеність ковзних гриж значно варіює, складаючи від 10 до 80 % ГСОД серед дорослого населення. У 50 % пацієнтів ГСОД не мають будь-яких клінічних проявів і, як наслідок, вчасно не діагностуються [85].

Рефлюкс-езофагіт - запальний процес в стравоході, що виникає внаслідок закиду шлункового або кишкового вмісту в стравохід і впливає на слизову оболонку стравоходу – основне ускладнення ГСОД. При грижі діафрагми механістичний профіль рефлюксних подій поширюється на інші механізми, в порівнянні з транзиторною релаксацією нижнього стравохідного сфінктера, зокрема рефлюкс, спричинений деформацією, і навіть рефлюкс, спричинений ковтанням. Особливо це актуально в положенні лежачи. Не менш важливим є факт, що грижа діафрагми порушує нормальний процес кліренсу кислоти, спричинюючи «ререфлюкс» шлункового соку в дистальний відділ стравоходу під час розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, викликаного ковтанням, даний процес зазвичай нівелюється скороченням ніжок діафрагми [86-88].

Безперервна зміна соціально-економічної структури сучасного суспільства, наростання темпу життя, погіршення характеру харчування і ряд інших чинників веде до безперервного зростання поширеності ГСОД серед населення. Так, захворюваність на ГСОД збільшується з віком та з індексом маси тіла (ІМТ) [89]. Крім того, укорочення стравоходу внаслідок перфузії кислоти в нижньому відділі було визнано етіологічним механізмом формування ГСОД [90]. Проте майже не відомо про кореляцію між кислотністю шлунка та утворенням ковзної грижі. Kishikawa та співавт. (2017) досліджено 286 безсимптомних пацієнтів (у 64 діагностовано ГСОД), яким була проведена ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Проаналізовано клінічні дані, включаючи рН шлункового соку натще, як індикатор секреції кислоти, вік, стать, ІМТ та *Helicobacter pylori* статус. Встановлено, що чоловіча стать, ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup> і рН шлункового соку натще значно відрізнялись між пацієнтами з ГСОД та без неї. Отримані результати свідчать, що підвищена секреція шлункової кислоти незалежно індукує розвиток ГСОД, і підтверджують гіпотезу, що високий вміст шлункової кислоти сам по собі викликає розвиток ГСОД [91].

Кіфоз і сколіоз також сприяють виникненню грижі: у 93 з 320 пацієнтів (29,1 %) було виявлено значний кіфосколіоз [92]. В японській серії досліджень було виявлено, що кіфоз, який є фактором ризику грижі діафрагми, також може бути незалежно пов'язаним з виникненням довгого сегмента СБ [93].

Нарешті, торако-абдомінальна травма (вторинна внаслідок дорожньо-транспортних пригод або падіння з висоти) та ускладнення хірургічного втручання (антирефлюксні процедури, езофагоміотомія або гастректомія) є факторами ризику виникнення як ковзної, так і параезофагеальної грижі [94,95].

Грижа діафрагми часто зустрічається у пацієнтів із стравоходом Барретта; і у 96 % пацієнтів із СБ є ковзна грижа, більше 2 см довжиною [96]. Цей ризик був підвищеним навіть після коригування ІМТ та симптомів рефлюксу [97].

Розмір грижі діафрагми також був більшим у пацієнтів із стравоходом Барретта, ніж у контрольної групи [98] (наприклад, середня довжина 3,95 см проти 2,81 см у дослідженні Cameron [99]).

Пацієнти з великою грижею діафрагми більш схильні до патологічного гастроєзофагеального рефлюксу та більш «кислих симптомів», ніж пацієнти з невеликою грижею діафрагми [96]. Так, Franzén та Tibbling (2014) оцінено 75 пацієнтів з ГСОД малих (n=25), середніх (n=25) або великих (n=25) розмірів. Оцінку здійснили за допомогою 24-годинної манометрії стравоходу та самостійної оцінки пацієнтами симптомів спеціального опитувальника. Загальний час рефлюксу був значно довшим у групі з грижею 5 см або більше порівняно з групою з грижею <3 см та групою з грижею від 3 до <5 см. Відчуття печії та кислотна регургітація частіше зустрічалися при великих грижах, ніж при малих грижах, але частота болю в грудях була однаковою у всіх трьох групах [100].

Деякі автори припускають, що грижа діафрагми збільшує ризик прогресування в аденокарциному стравоходу [101]. Дослідження «випадок-

контроль» показало, що розмір грижі діафрагми був пов'язаний з виникненням дисплазії високого ступеня (відношення шансів OR 1,20, 95 % довірчий інтервал ДІ 1,04-1,39 порівняно з пацієнтами із стравоходом Барретта,  $p=0,013$ ) [102]. В іншому дослідженні за участю 550 пацієнтів із СБ розмір грижі діафрагми ( $\geq 6$  см) був незалежно пов'язаний з прогресуванням до дисплазії високого ступеня або аденокарциноми (OR=4,51, 95 % ДІ 1,18-17,15) [103]. Однак, ця асоціація зникла, коли в модель були включені пацієнти без дисплазії та з дисплазією низького ступеня. Ця знахідка була підтверджена в багатоцентрову проспективному когортному дослідженні за участю 713 пацієнтів із СБ ( $\geq 2$  см) без дисплазії або з дисплазією низького ступеня: розмір грижі діафрагми не передбачав прогресування до дисплазії високого ступеня або аденокарциноми (OR 0,9, 95 % ДІ 0,7-1,2) після 4 років спостереження [104]. Нарешті, в іншому дослідженні «випадок-контроль» ( $n=113$ ) грижа діафрагми була пов'язана з виникненням ГЕРХ та стравоходу Барретта, але не з високозлоякісною дисплазією чи аденокарциномою стравоходу [105]. Підсумовуючи роль грижі діафрагми у розвитку СБ, автори стверджують, що ця роль є очевидною, особливо за наявності довгого сегменту СБ, проте вплив грижі діафрагми на прогресування до високозлоякісної дисплазії та аденокарциноми залишається дискусійним. Цілком імовірно, що грижа діафрагми збільшує ризик СБ через підвищений вплив на стравохід шлункового вмісту, наприклад кислоти та жовчі і, отже, СБ, швидше за все, присутній у пацієнтів з грижею діафрагми [106-108]. Гіпотеза, що початкове пошкодження епітелію стравоходу з подальшим впливом однієї кислоти або кислоти і жовчі в результаті метаплазії доведена моделюванням на тваринах [109,110]. Крім того, Sharma та співавт. [111] і Zheng та співавт. [112], інші автори [113,114] виявили, що у людей кислотний і дуоденогастроезофагеальний рефлюкс відбуваються з можливими синергічними ефектами і такий рефлюкс посилюється у пацієнтів з СБ. Тому цілком ймовірно, що наявність грижі діафрагми сприяє розвитку СБ через механізм посиленого впливу на стравохід шлункового вмісту.

Також існує міцніший зв'язок між грижею діафрагми і довгим сегментом СБ, порівняно з коротким сегментом. Для розвитку більш довгого сегмента СБ необхідно середовище з підвищеним рефлюксом, що зумовлений хронічною наявністю грижі діафрагми і може бути суттєвим фактором розвитку, що характерно для більшості пацієнтів з довгим сегментом СБ. Неодноразово більшість авторів [111-114] у своїх дослідженнях підтверджували наявність асоціативного зв'язку між тривалим впливом кислоти на слизову стравоходу та зниженням тиску в стравохідному сфінктері (обидва є результатом грижі стравохідного отвору діафрагми) з довжиною стравоходу Барретта. Саме тому ГСОД є одним із факторів ризику розвитку СБ.

### **1.5. Особливості лікування стравоходу Барретта**

Вважається, що найбільш вагомим досягненням в лікуванні пацієнтів із СБ сталися за останні роки в області ендоскопічного лікування. При ендоскопічному лікуванні вирішують такі основні питання: тактика ендоскопіста при видимих ушкодженнях, доцільність ендоскопічного лікування при недиспластичному СБ, тактика ендоскопічного лікування при дисплазії низького або високого ступенів, можливості ендоскопічного лікування при внутрішньом'язовій карциномі або при підслизовій аденокарциномі [115]. Майбутні дослідження мають зосередитися на моделях стратифікації ризику з використанням комбінації клінічних даних та біомаркерів, щоб визначити кандидатів для ендоскопічної терапії і досягнення повної ерадикації кишкової метаплазії з подальшим зарахуванням пацієнтів до протоколів спостереження для виявлення рецидиву та неоплазії, пов'язаної із СБ, що є темами, які потребують подальшого вивчення [116].

**1.5.1. Ендоскопічні методи ерадикації.** Ерадикація за допомогою ендоскопічних методів включає в себе або процедури резекції, такі як ендоскопічна резекція слизової оболонки (EMR) та ендоскопічна підслизова дисекція (ESD) або абляційні процедури слизової оболонки СБ з кількома



техніками. Перевага процедур ендоскопічної резекції полягає в тому, що вони є як діагностичними, коли отримують зразок тканини, так і терапевтичними, тоді як абляційні процедури є лише терапевтичними. Всі ендоскопічні втручання повинні супроводжуватися кислотосупресивною терапією, щоб забезпечити загоєння та повторну епітелізацію слизової оболонки стравоходу плоским епітелієм [117,118].

Singh та співавт. (2013) провели опитування практикуючих гастроентерологів у США [119]. Анкета для опитування містила 10 запитань, що стосуються досвіду і практики, лікарів та стратегій, які використовуються для ведення пвцієнтів із СБ (n=236). Більшість (85 %) були гастроентерологами загальної практики, 72 % з них були у віці від 41 до 60 років, 80 % мали більше 10 років практики, а 81 % займалися в аспірантурі та/або відвідували семінари з ведення СБ. Близько третини лікарів використовують розширені ендоскопічні зображення рутинно (37 %) або в окремих випадках (31 %). При недиспластичному СБ, 86 % практикували спостереження, 12 % проводили абляцію, а 3 % не проводили втручання. Щодо СБ з дисплазією низького ступеня, 56 % практикували спостереження, 26 % виконували ендоскопічну абляцію у всіх випадках дисплазії, а 18 % проводили ендоскопічну абляцію лише у пацієнтів з дисплазією низького ступеня. Більшість респондентів (58 %) направляли своїх пацієнтів з дисплазією високого ступеня до спеціалізованих центрів, 13 % проводили ендоскопічну абляцію всім пацієнтам з дисплазією високого ступеня, 25 % виконували ендоскопічну абляцію лише в окремих випадках, а 3 % направили цих пацієнтів на хірургічне лікування. Найбільш часто використовуваною ендоскопічною терапією була радіочастотна абляція (39 %), а потім EMR (17 %). Результати цього опитування свідчать, що більшість гастроентерологів практикують ендоскопічне спостереження у пацієнтів з недиспластичним СБ та здійснюють ендоскопічну терапію при дисплазії високого ступеня [119].

Якщо лікуванням вибору у минулі роки були хірургічні втручання навіть для ранніх передзлویкісних уражень, то сьогодні ендоскопічні методи використовуються все частіше. Ендоскопічна ерадикаційна терапія зробила справжню революцію в лікуванні диспластичного СБ та ранньої аденокарциноми стравоходу завдяки значному зниженню захворюваності та смертності, пов'язаних з попереднім золотим стандартом лікування – езофагектомією [120].

Ендоскопічна ерадикаційна терапія зазвичай не рекомендується пацієнтам з недиспластичним СБ через низький ризик прогресування до аденокарциноми стравоходу. Повідомляється, що загальна річна швидкість прогресування від дисплазії низького ступеня до аденокарциноми становить лише 0,5 %, підкреслюючи, що спостереження без ендоскопічної ерадикаційної терапії може бути розумною стратегією лікування пацієнтів з дисплазією низького ступеня [121,122]. Водночас, іншими авторами стверджується, що річна швидкість прогресування є набагато вищою, досягаючи приблизно 7-13 % [123,124].

При порівнянні методів спостереження і ендоскопічної ерадикаційної терапії, у мета-аналізі Qumseya та співавт. (2017) показано, що лікування СБ з дисплазією низького ступеня за допомогою радіочастотної абляції (RFA) значно знижувало ризик прогресування захворювання. Кумулятивна швидкість прогресування до дисплазії високого ступеня/аденокарциноми була нижчою при RFA порівняно з одним лише спостереженням (1,7 проти 12,6 %, відповідно) [125]. Дослідження Phoa та співавт. (дослідження *Urveillance versus Radiofrequency Ablation, SURF, 2014*) показало подібні результати щодо зниження ризику прогресування захворювання при ендоскопічній ерадикаційній терапії у пацієнтів з підтвердженим СБ і дисплазією низького ступеня. RFA знизила ризик прогресування дисплазії високого ступеня або аденокарциноми на 25,0 % (1,5 проти 26,5 %, відповідно) і ризик прогресування до аденокарциноми порівняно з

ендоскопічним спостереженням на 7,4 % (1,5 проти 8,8 %, відповідно) [126]. З огляду на наявність великої кількості високоякісних доказів, пацієнтам з СБ і дисплазією низького ступеня, особливо, якщо вони підтверджені двома послідовними діагностичними ендоскопіями, слід пройти ендоскопічну ерадикаційну терапію [123-126].

Одним з найважливіших критерій, що слід розглянути перед вибором методу ендоскопічної терапії, є результати оцінки ступеня ураження та залучення дисплазії в СБ, що має обмежуватися лише слизовою оболонкою (стадія T1a) і не повинно бути ураження підслизової оболонки, коли хірургічне втручання розглядається як стандарт [127]. Так, Pech та співавт. (2014) досліджували ефективність та безпеку ендоскопічної резекції у великої серії пацієнтів (n=1000) з аденокарциномою слизової оболонки стравоходу (481 з короткосегментним і 519 з довгим сегментом СБ) [128]. Протягом середнього періоду спостереження  $56,6 \pm 33,4$  місяця 963 пацієнти (96,3 %) досягли повної відповіді. Операція була необхідною 12 пацієнтам (3,7 %) після неефективності ендоскопічної терапії. Метакронні ураження або рецидив раку розвинулися протягом періоду спостереження у 140 пацієнтів (14,5 %), але повторне ендоскопічне лікування було успішним у 115, що призвело до довгострокової повної ремісії у 93,8 %; 111 померли від супутнього захворювання і 2 – від раку СБ. Розрахована 10-річна виживаність пацієнтів, яким була проведена ендоскопічна резекція аденокарциноми слизової оболонки стравоходу, становила 75 %. У 15 пацієнтів (1,5 %) виникли серйозні ускладнення, але їх можна було лікувати консервативно. Автори підкреслюють, що ендоскопічна терапія має стати стандартом лікування пацієнтів з аденокарциномою слизової оболонки стравоходу [128].

Доведено, що ранні новоутворення, при залученні тільки слизової оболонки, мають ризик регіонарного метастазування в лімфатичні вузли близько 1-2 % [129], тоді як у пацієнтів, що мають інвазію підслизової

оболонки, ризик лімфаденопатії становить 10 % [130], а за даними деяких авторів він досягає 20 %. Незалежними предикторами метастазування в лімфатичні вузли визнано інвазію підслизової оболонки, лімфоваскулярну інвазію, зниження диференціювання та розмір пухлини  $\geq 2$  см [131, 132]. Для пацієнтів з пухлинами розміром  $< 2$  см ризик метастазування в лімфатичні вузли становить 1,7 % для T1a і 8,6 %, що порівняно з рівнем смертності, пов'язаним з видаленням стравоходу. Для пацієнтів з ранньою аденокарциномою стравоходу автори рекомендують місцеву ендоскопічну резекцію як альтернативу хірургічному лікуванню за умови суворого ендоскопічного ультразвукового спостереження (EUS) [133]. Отже, точність визначення T-стадії є необхідною умовою прийняття рішення щодо терапії пацієнтів із СБ, а EUS є інформативним методом візуалізації для визначення T-стадії новоутворень, проте EUS може передбачити глибину інвазії лише в 50-60 % випадків. Оскільки захворювання має тенденцію до підслизового ураження, в такій ситуації EUS з тонкоголковою аспірацією може бути направлено на характеристику підслизового ураження стравоходу [134,135].

EMR та ESD – це дві процедури резекції. Вони представляють систематичну резекцію певної ділянки стравоходу за допомогою ендоскопічного ножа або діатермічної петлі. Рекомендується в основному 2 техніки. Техніка перев'язки бандажа передбачає відсмоктування потрібної ділянки, створивши псевдополіп, який можна зняти діатермічною петлею. Інша техніка передбачає використання ковпачка та петлі, ліфтинг необхідної ділянки виконується за допомогою підслизової ін'єкції, після чого накладається ковпачок для фіксації і відсічення петлею. EMR та ESD використовуються при видимій вузловій дисплазії та дисплазії короткого сегмента СБ, цим вони є кращими за абляційні техніки [136].

Водноас, за даними Terheggen та співавт. (2017), ESD забезпечує більш високі показники повної резекції, ніж EMR (10/17 проти 2/17 пацієнтів, відповідно), однак технічно ESD є складнішою, займає більше часу і може

спричинити серйозні побічні явища (2 важкі випадки побічних явищ були зареєстровані для ESD і жодного – для EMR) [137]. Схожі дані отримано Komeda та співавт. (2014), які стверджують, що багатодіапазонна мукозектомія є найбезпечнішим методом EMR порівняно з ESD для лікування ранньої неоплазії при СБ або при неоплазії стравохідно-шлункового з'єднання. Не було суттєвих відмінностей у частоті рецидивів при порівнянні EMR (10/380, 2,6 %) з ESD (1/333, 0,7 %). Усі рецидиви після EMR лікували за допомогою додаткової ендоскопічної резекції. Ризики кровотечі, перфорації та стриктури в обох групах були подібними. Процедура займала значно менше часу в групі EMR (середній час 36,7 хвилин), ніж у групі ESD (середній час 83,3 хвилин). За висновками авторів, метод EMR настільки ж ефективний, як і ESD, якщо порівнювати результати, пов'язані з частотою рецидивів і ускладнень [138]

Використання EMR та ESD успішне в 91-98 % випадків [139,140]. Тим не менш, при виборі ESD або EMR слід враховувати розмір ураження. EMR підходить, коли розмір ураження  $\leq 10$  мм, EMR і ESD застосовні для уражень від 11 до 20 мм, а ESD є кращими для уражень  $>20$  мм. Для підтвердження цих висновків потрібні додаткові докази [141].

**1.5.2. Ендоскопічна абляція.** Ендоскопічна абляція включає наступні методи: термічні, радіочастотна абляція (RFA, РЧА), фотодинамічна терапія (ФДТ), мультиполярна електрокоагуляція (MPEC), кріотерапія та аргоноплазмова коагуляція (APC). Ці методи, як правило, виконуються, коли немає видимих уражень на диспластичному епітелії, в цьому випадку методики резекції мають вищий показник успіху. Абляційні методи вважаються ефективними засобами первинного лікування з прийнятним низьким рівнем ускладнень, що створює спектр мультимодального підходу їх використання [142,143].

ФДТ є схваленим ендоскопічним абляційним методом лікування пацієнтів із СБ і плоскоклітинної карциноми стравоходу. ФДТ передбачає використання світлочутливих хімічних речовин, таких як 5-амінолевулінова

кислота або порфімер натрію для сенсibiliзації тканин і руйнування їх за допомогою ендоскопічного світлового лазера. Лазерне світло викликає утворення вільних радикалів через вплив на сенсibiliзовані клітини, що призводить до їх пошкодження [144]. Показники успішності ФДТ при лікуванні раних неоплазій, пов'язаних із СБ, становлять до 63-76 % протягом 5 років. Також після ФДТ відбулося значне зменшення довжини сегмента СБ (з 5 до 3 см). Підкреслюється, що ФДТ отже, все ще вважається ефективним рятивним засобом лікування цього стану у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що виключає використання хірургічної резекції [145,146]. При цьому було діагностовано ряд ускладнень, включаючи збільшення частоти утворення стриктур до 30 %, світлочутливість шкіри до 33 %, а руйнування епітелію СБ під плоским епітелієм згодом може стати злякисними. Встановлено, що ФТД з 5-амінолевуліновою кислотою є альтернативним методом лікування з більш низьким ризиком побічних ефектів, ніж ФДТ з photofrin [147]. Крім того, серед побічних ефектів пацієнти відчували біль під час проведення процедури або в післяопераційному періоді. За даними деяких авторів [146,-148], біль був зареєстрований у 86 % пацієнтів. Саме через високий рівень ускладнень ФДТ є не досить популярним методом лікування СБ.

Кріоабляція – це безконтактна методика, що передбачає розпилення рідкого азоту або вуглекислого газу з метою заморозити та знищити слизову оболонку Барретта. Зберігаючи позаклітинний матрикс і викликаючи анестезуючий ефект, кріотерапія має потенціал для забезпечення більш глибокої абляції з меншим відчуттям болю пацієнтами і меншим утворенням стриктур, ніж інші методи абляції. Однак ці потенційні переваги ще залишаються остаточно недоведеними [149,150]. Рідкий азот або вуглекислий газ розпилюють, щоб заморозити тканину на 10-20 секунд, потім розморозжують протягом однієї хвилини з 3-4 циклами за сесію. Ще один сеанс у разі необхідності можна повторити через кілька місяців. Показано, що кріоабляція є ефективною при лікуванні кишкової метаплазії і

дисплазії в 46-78 % і 79-87 % випадків, відповідно [151,152]. Tariq та співавт. (2020), підкреслюючи, що кріотерапія – це метод абляційної терапії, що використовується переважно як терапія другої лінії у пацієнтів із СБ, які мають стійку дисплазію після РЧА, стверджують, що кріотерапія є безпечною та ефективною первинною терапією. Показники ефективності кріоабляції є порівняними з показниками інших методів абляції, включаючи RFA: 321/405 пацієнтів досягли повної ерадикації дисплазії та/або кишкової метаплазії із загальною часткою 84,8 % [153]. Kaul та співавт. (2020) оцінено результати кріотерапії рідким азотом (171 процедура) у 57 пацієнтів з диспластичним СБ та аденокарциноми стравоходу або шлунково-стравохідного з'єднання. Більшість пацієнтів становили чоловіки (89,5 %) з довгим сегментом СБ (93 %; середня довжина сегмента 6,2 см). Серед них 43,9% (25/57) пацієнтів пройшли RFA після початку кріотерапії). 33,3 % (19/57) пацієнтів мали невдачну RFA до кріотерапії. Крім того, 68,4 % (39/57) пацієнтів пройшли EMR перед кріотерапією як частину мультимодального підходу до лікування дисплазії/неоплазії СБ. Четверо пацієнтів (7 %) зараз проходять активну абляцію та/або EMR. Повна ерадикація кишкової метаплазії було досягнуто у 75 % (39/52) пацієнтів, а повна ерадикація дисплазії – у 98,1 % (51/52). За висновками авторів, мультимодальна ендоскопічна терапія на основі кріотерапії досягає дуже високих показників ефективності у пацієнтів високого ризику з дисплазією та/або неоплазією стравоходу [154]. Dumot та співавт. (2009) у нерандомізованому одноцентровому дослідженні за участю 30 пацієнтів із СБ, які пройшли кріоабляцію рідким азотом, продемонстровано, що 27 з 30 пацієнтів (90 %) мали зниження стадії після лікування. Середній період спостереження становив 12 місяців. Під час останнього спостереження у 68 % пацієнтів з дисплазією високого ступеня та у 80 % – з внутрішньослизовою карциномою спостерігалось зниження стадії захворювання або усунення раку. Незначні побічні явища включали легкий біль (n=7), низьку частоту утворення легких стриктур (n=3) і виразку губи (n=1). Під час спостереження у 3 з 6 пацієнтів

із повною відповіддю спостерігався рецидив дисплазії або раку кардії шлунка. [155].

Електрокоагуляція вогнищ метаплазії і дисплазії при СБ найчастіше застосовується при невеликій площі ураження. Водночас, існують повідомлення про ефективність МРЕС при поширеній кишковій метаплазії з успішною реепітелізацією стравоходу в зонах абляції [156,157]. Оpubліковано кілька досліджень, які описують ефективності ендоскопічної термічної коагуляції як альтернативного терапевтичного підходу та попередження рецидиву захворювання в довгостроковій перспективі. Montes та співавт. повідомили про успішне лікування всіх випадків СБ (середня довжина СБ становила 4,8 см) {n=14} із середнім періодом спостереження 21,6 місяців; успішна абляція стовпчастого епітелію була досягнута за 3,7 сеансів, що визначалося демонстрацією нормального плоского епітелію при гістологічному дослідженні після завершення лікування та при подальших оцінках [158], тоді як Sampliner та співавт.. повідомляли лише про 78 % успіху ліквідації протягом 6 місяців спостереження [156]. Серйозними недоліками методу є больові відчуття у пацієнта під час проведення маніпуляції та поява вираженої дисфагії в післяопераційному періоді. Також у стравоході часто відмічають пошкодження поверхневої слизової оболонки (епітеліальний шар стравоходу), навіть при використанні невеликої кількості енергії [156,157].

Метод APC полягає у термічній дії струму високої частоти, що подається на тканину потоком іонізованої аргонної плазми. Основні переваги даного методу при лікуванні СБ полягають в тому, що безконтактним способом можна проводити гомогенну коагуляцію як прицільно, так і великих зон кишкової метаплазії і дисплазії при обмеженій глибині проникнення (не більше 3 мм). Крім того, APC використовують для обробки країв резекції при мукозектомії з метою підвищення абластичності операції. Ймовірність виникнення ускладнень є значно меншою, ніж при електро- і лазерній деструкції [159]. Madisch та співавт. повідомляли про 98



% повної абляції недиспластичного СБ і частоту рецидивів 12 % серед 66 пацієнтів із середнім строком спостереженням 51 місяць [160]. Milashka та співавт. (2014) спостерігали за 32 пацієнтами із СБ, які пройшли ерадикацію метапластичного епітелію за допомогою APC, до 16 років потому. Наприкінці початкового лікування у 25 з 32 пацієнтів (78 %) була досягнута повна ендоскопічна ерадикація, у 4 пацієнтів (13 %) – часткова, у 3 пацієнтів (9 %) вона була відсутня. Протягом 16 років спостереження стійка повна ендоскопічна ерадикація спостерігалася у 16 з 32 пацієнтів (50 %), часткова – у 11 з 32 пацієнтів (35 %), а у трьох пацієнтів (9 %) розвинулася аденокарцинома стравоходу. Автори спостерігали тривалу реепітелізацію у більшості пацієнтів, у яких була досягнута повна ерадикація СБ. Проте, це не забезпечувало захисту від розвитку раку, оскільки частота аденокарциноми стравоходу була подібною до показника у пацієнтів, які не отримували специфічного лікування [161].

За останнє десятиліття радіочастотна абляція (РЧА, RFA) в поєднанні з ендоскопічною резекцією слизової оболонки спростила та покращила лікування СБ і стала золотим стандартом лікування пацієнтів із внутрішньослизовою неоплазією СБ. Ці методи лікування не тільки зменшили прогресування диспластичного СБ в аденокарциному стравоходу, але й кількість ускладнень, пов'язаних з лікуванням. Метод RFA принципово відрізняється від інших абляційних методик і вважається безпечним та ефективним методом лікуванням [162-164]. РЧА включає збірку близько розміщених електродів, що доставляють радіочастотну енергію до слизової оболонки стравоходу, тим самим викликаючи абляцію. Це створює рівномірну теплову енергію по окружності, тоді як потужність, тривалість і щільність теплової енергії можна змінювати. RFA може використовуватися як одномодальна терапія або як додаткове лікування після ендоскопічної резекції. Водночас, незважаючи на обнадійливі дані щодо ефективності та безпеки RFA, рецидиви та прогресування захворювання залишаються проблемою [165]. Більшість досліджень порівнюють РЧА з іншими

абляційними методами лікування. Показано, що РЧА має кращий показник успіху, нижчу частоту рецидивів дисплазії, та є порівняно безпечнішою, ніж інші методики абляції. Будь-яка абляційна техніка викликає занепокоєння щодо розвитку субсквамозної кишкової метаплазії, яка може мати потенціал для подальшого прогресування. На сьогоднішній день в літературі описано понад 34 випадки субсквамозної неоплазії після різних методів абляції. Проте було зареєстровано лише 3 випадки субсквамозної неоплазії після успішної РЧА диспластичного СБ [166-169].

Cotton та співавт. (2017) повідомили про результати 5-річного спостереження за пацієнтами з СБ та дисплазією після RFA (рандомізоване контрольоване дослідження Ablation of Intestinal Metaplasia Containing Displasia, AIM) [170]. Учасники дослідження (n=127) були обрані з 19 місць у США і мали ендоскопічні ознаки невузловго диспластичного СБ  $\leq 8$  см у довжину. Серед пацієнтів, які досягли повного знищення кишкової метаплазії після RFA 110 (92 %) протягом 0,2-5,8 років у 35 (32 %) спостерігався рецидив СБ або розвиток дисплазії, а у 19 (17 %) – рецидив дисплазії. Ймовірність рецидиву в перший рік після повного знищення кишкової метаплазії була більшою, ніж у наступні 4 роки спостереження. Грунтуючись на отриманих результатах, автори стверджують, що СБ рецидивує після RFA майже у 1/3 пацієнтів. При цьому, більшість рецидивів відбулося протягом першого року. Пацієнти, які досягли повної відповіді і залишилися вільними від СБ через 1 рік після RFA, мають низький ризик рецидиву СБ. Не виявлено жодного випадку рецидиву СБ або дисплазії після 4 років спостереження [170].

Тап та співавт. (2019) досліджували частоту та фактори, пов'язані з ризиком рецидиву СБ з неоплазією або без неї, після RFA та досягнення повної ерадикації кишкової метаплазії. Протягом 2005-2016 рр. за 430 пацієнтами спостерігали до рецидиву СБ. З них 337 досягли повної ерадикації метаплазії (78,4 %). З цих пацієнтів у 98 (29,1 %) спостерігався рецидив СБ (медіана спостереження 1,9 роки) після повної ерадикації

(захворюваність 10,8 % пацієнт/рік). Дисплазія розвинулась у 20 пацієнтів (2,2 % пацієнт/рік) і рак у 3 пацієнтів (0,3 % пацієнт/рік). Вихідна дисплазія і довгосегментний СБ підвищують ризик рецидиву СБ, тоді як лікування в установах з великим об'ємом проведення RFA демонструє знижений ризик рецидиву. Автори пов'язують базову дисплазію, довгосегментний СБ та лікування в центрах з невеликим об'ємом RFA з рецидивом СБ після повної ерадикації [171].

У систематичному огляді та мета-аналізі Ормана та співавт. (2013) показано, що повна ерадикація дисплазії досягається у 78 % пацієнтів, кишкової метаплазії – у 91 %. Після ерадикації кишкова метаплазія рецидивувала у 13 % випадків. Найбільш частим ускладненням було утворення стриктур (5 %), потім – біль (3 %) і кровотеча (1 %) [172]. Також показано, що ER/RFA має нижчу частоту формування стенозу, ніж інші радикальні ендоскопічні резекції (14 проти 88 %, відповідно) [173]. Можна стверджувати, що незважаючи на позитивні результати абляційних процедур при усуненні дисплазії і зменшенні ризику прогресування захворювання, їх роль доводиться дослідженням частоти рецидивування метаплазії протягом різних термінів спостереження. При цьому, серед розглянутих методів абляції RFA має найсильнішу доказову базу.

**1.5.3. Медикаментозна терапія при стравоході Барретта.** У пацієнтів з СБ часто спостерігається супутня симптоматична ГЕРХ, що проявляється печією, регургітацією, дисфагією або біллю у грудях [174,175]. Численні дослідження задокументували, що інгібітори протонної помпи (ІПП) забезпечують полегшення печії порівняно з антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів (H<sub>2</sub>RAs) [176-178].

У мета-аналізі Chiba та співавт. (1997), в якому були представлені результати лікування 7635 пацієнтів з ГЕРХ і ендоскопічно доведеним ерозивним езофагітом, ІПП, незалежно від дози або тривалості лікування (<або =12 тижнів), забезпечують найбільше загальне полегшення симптомів – (83,6 порівняно з H<sub>2</sub>RAs (51,9 %), сукральфатом (39,2 %) або плацебо (28,2

%). Також ІПП продемонстрували значно більшу швидкість полегшення печії (11,7 %/тиждень) порівняно з H2RA (5,9 %/тиждень) і плацебо (2,9 %/тиждень). За висновками авторів, більш повне загоєння езофагіту та полегшення печії спостерігається при застосуванні ІПП порівняно з H2RA, що відбувається майже вдвічі швидше [179]. Водночас, Delshad та співавт. (2020) встановлено, що серед 32 878 пацієнти із симптоматичною ГЕРХ 35,1% отримували терапію (55,2 % приймали ІПП, 24,3% – H2RA і 24,4 % – антациди). Серед 3229 учасників, які щодня приймали ІПП, 54,1 % мали стійкі симптоми ГЕРХ. Молодші особи, жінки, та учасники з синдромом подразненого кишечника або хворобою Крона частіше мали тривалі симптоми, навіть якщо приймали ІПП. Використовуючи популяційне опитування, автори виявили, що половина користувачів ІПП мають стійкі симптоми ГЕРХ. Тобто, деякі пацієнти з ГЕРХ відчують симптоми, незважаючи на лікування ІПП, що потребує розробки нових методів лікування пацієнтів з рефрактерними до ІПП симптомами [180].

Серед пацієнтів із СБ, що мають більший вплив кислоти, в порівнянні із пацієнтами з ГЕРХ, для контролю симптомів можуть знадобитися більші дози ІПП, ніж зазвичай [181,182]. Також слід враховувати, що пацієнти у віці старше 65 років можуть мати менш симптоматичний СБ, ніж молодші пацієнти, а це, в свою чергу, не потребує антисекреторної терапії [183].

Лікування супутнього езофагіту є важливою метою лікування пацієнтів із СБ. Пацієнти з тяжким езофагітом і СБ потребують тривалого лікування ІПП. Усунення ерозивного езофагіту або еритеми стравоходу дозволяє краще окреслити метапластичний епітелій і полегшує розпізнавання дисплазії [184]. Повідомлялося, що відповідь на стандартну дозу ІПП у пацієнтів із легким рефлюкс-езофагітом становить 90-100 %, а у пацієнтів із тяжким рефлюкс-езофагітом – 80-85 %. Проте резистентний до ІПП рефлюкс-езофагіт поширюється. Коли стандартна доза ІПП не ефективна, зміна способу життя з терапією ІПП, перехід на інший ІПП, або зміна способу введення (перед

їжею), а також подвійна доза ІПП (розділені прийоми) можуть бути ефективними. Також не слід забувати про профілактику рецидивів [185].

У пацієнтів із СБ рецидиви спостерігаються частіше всього, оскільки вони мають важкі фізіологічні аномалії, такі як низький нижній стравохідний сфінктерний тонус, порушення перистальтики тіла стравоходу та експозиція стравохідної кислоти, що перевищує середню. Тому після початкового загоєння езофагіту підтримуюча терапія ІПП запобігає рецидиву у понад 80% пацієнтів з ГЕРХ [186,187].

У пацієнтів із СБ, окрім езофагіту, наявні виразки, що локалізуються або всередині метапластичної стовпчастої слизової оболонки, як правило, в нижній частині стравоходу, або вище, в дистальному відділі стравоходу поблизу плоскометапластичного з'єднання. Незалежно від їх розташування, виразки викликають симптоми рефлюксу в 70 % випадків і можуть сприяти розвитку анемії та шлунково-кишкових кровотеч у 50 %. ІПП загоюють виразки у 80–90 % випадків, але рецидиви є досить частими [188].

Тривала терапія ІПП часто необхідна для запобігання утворенню пептичних стриктур, які можуть виникати у 70 % пацієнтів з виразками СБ на сквамо-метапластичному з'єднанні [189]. В проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні було порівняно призначення омепразолу (20 мг на добу) і ранітидину (150 мг двічі щодня). Згідно результатів дослідження у 65 % пацієнтів з рефлюкс-індукованими пептичними стриктурами, які отримували омепразол, були безсимптомні прояви, порівняно з 43 % пацієнтів, які отримували ранітидин [190]. Подібне поліпшення клінічних результатів у пацієнтів зі стриктурами стравоходу спостерігається і при застосуванні інших ІПП [191].

Регресія метапластичної поверхні вважається важливою кінцевою точкою в веденні пацієнтів із СБ. Ризик злоякісного перетворення у стравоході Барретта мають бути пов'язані, принаймні частково, зі ступенем ураження слизової. Чим більше довжина трубчастого стравоходу, зайнятого кишковою метаплазією, тим вище кількість клітин зазнають молекулярних

або генетичних змін, що призводять до дисплазії і аденокарциноми, і навпаки, зменшення поверхні або повна регресія кишкової метаплазії зменшить або усуває ризик злоякісного новоутворення. Урахувавши вище перелічені факти, використовуються різні схеми та комбінації ІПП [192,193].

Регресією метапластичної поверхні вважають формування сквамозних острівців. Так у більшості (50–90 %) пацієнтів із СБ, що лікуються ІПП, розвиваються сквамозні острівці в межах поверхні Барретта [100-103]. Ці острівці можуть відображати справжню регресію метапластичного епітелію або просто поверхневі зміни зі збереженням основної кишкової метаплазії. Ці острівці можуть об'єднатися і залучити головну частину слизової оболонки Барретта, тим самим зменшуючи її загальну поверхню. Якщо неповна заміна епітелію Барретта плоским епітелієм зустрічається, необхідно проводити ендоскопічний контроль [31,194].

Інтенсивна антирефлюксна терапія ІПП зазвичай призначається, коли виявлено дисплазію низького ступеня, щоб мінімізувати запалення стравоходу, яке може заплутати патологічну інтерпретацію. Зазвичай через 8-12 тижнів такої інтенсивної терапії повторюють ендоскопічне дослідження для отримання біопсії стравоходу та цитологічних матеріалів. В ідеалі терапію ІПП слід титрувати до повного пригнічення внутрішньостравохідної кислоти. Якщо знову виявлена дисплазія, посилений нагляд кожні 6 місяців є доцільним і виправданим. Більшість пацієнтів з дисплазією високого ступеня також лікуються ІПП, але в поєднанні з резекцією стравоходу або іншими малоінвазивними методами [192,195].

#### **1.5.4. Особливості антирефлюксного оперативного втручання.**

Лапароскопічні технології лікування ГЕРХ надали поштовх до появи нового етапу в антирефлюксній хірургії. У наш час відомі і застосовуються різні методи антирефлюксних операцій. Антирефлюксні оперативні втручання, як і ІПП, забезпечують зменшення кислотного впливу рефлюктату на слизову стравоходу. Антирефлюксні операції включають часткову задню (180 і 270<sup>0</sup>), часткову передню (90 і 180<sup>0</sup>) та 360<sup>0</sup> фундоплікацію стравоходу. Відносно

антирефлюксної хірургії тривають дебати щодо того, яка фундоплікація забезпечує кращий контроль над симптомами ГЕРХ, одночасно пом'якшуючи післяопераційні побічні ефекти (як, наприклад, дисфагія та неможливість зробити відрижку) [196]. Серед різних методів антирефлюксних операцій найбільш визнаною є операція Ніссена, що полягає в мобілізації дистальної частини стравоходу, створенні складки дна шлунка навколо (360°) стравоходу. Остаточно не вирішеним залишається питання, який тип фундоплікації має бути виконаний, щоб бути адаптованим до передопераційної моторики стравоходу та наявної симптоматики [197].

Неефективна моторика стравоходу є фізіологічним діагнозом і має сильну асоціацію з гастроезофагеальним рефлюксом, що може бути виявлено під час проведення антирефлюксної операції. Тому пацієнтам з ГЕРХ та порушенням моторики стравоходу було запропоновано проводити часткову фундоплікацію через побоювання, що фундоплікація за Ніссеном призведе до посилення післяопераційної дисфагії [198]. Laliberte та співавт. (2021) провели ретроспективне спостереження за пацієнтами, яким була проведена тотальна фундоплікація та які мали неефективну моторику стравоходу при передопераційній манометрії. З 9 пацієнтів з передопераційною дисфагією у 2 (22 %) спостерігалася стійка післяопераційна дисфагія, а у 7 пацієнтів відбулося її усунення. З 22 пацієнтів без передопераційної дисфагії у 3 (14 %) розвинулася післяопераційна дисфагія. Жоден пацієнт не потребував повторного втручання після відновлення або повторної операції з приводу дисфагії протягом періоду спостереження (706 днів). За висновками авторів, наявність передопераційної неефективної моторики стравоходу не слід розглядати як протипоказання до тотальної фундоплікації [199]. Addo та співавт. (2021) стверджують, що пацієнти з неефективною моторикою стравоходу (n=44) отримують значні переваги після лапароскопічної антирефлюксної операції (фундоплікації Ніссена) порівняно з пацієнтами без порушення моторики (n=159): зменшенні рефлюксу було досягнуто: 80,6 % пацієнтів з неефективною моторикою стравоходу проти 72,4 % в групі

порівняння. Тим не менш, як і передбачалося, базове порушення моторики може зменшити ступінь покращення показників дисфагії після операції порівняно з пацієнтами з нормальною моторикою. Наявність передопераційного порушення моторики стравоходу не є протипоказанням для повної фундоплікації, а ключем до оптимальних результатів після лапароскопічної антирефлюксної операції є ретельний відбір пацієнтів на основі об'єктивних періопераційних даних, включаючи оцінку манометрії, з метою адаптації операції для забезпечення ефективного контролю рефлюксу та покращення кліренсу стравоходу [200].

Shan та співавт. (2010) виконали рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння лапароскопічної фундоплікації Ніссена з фундоплікацією по Тупет у пацієнтів, які були стратифіковані на основі передопераційної манометрії. Через 1 рік після операції не було жодних відмінностей між групами Nissen і Toupet відносно печії та регургітації. У пацієнтів, що перенесли фундоплікацію за Ніссеном, частіше спостерігалася дисфагія. Однак, коли була виконана фундоплікація за Ніссеном, пацієнти з нормальною та порушеною моторикою стравоходу відчували подібні симптоми з однаковою частотою, як при післяопераційній дисфагії. Як і більшість інших авторів стверджують, що фундоплікацію Ніссена можна виконувати пацієнтам з порушеною моторикою стравоходу без посилення розвитку дисфагії [201]. Водночас, при проведенні додаткового аналізу, який порівнював показники дисфагії у пацієнтів з нормальною моторикою, які перенесли фундоплікацію Nissen та у пацієнтів з аномальною моторикою, які перенесли операцію Toupet, виявлено, що пацієнти групи Ніссеном, повідомляли про наявну дисфагію. Нарешті, в цьому мета-аналізі описано збільшення частоти післяопераційного газоутворення та нездатність до відрижки у пацієнтів, які перенесли фундоплікацію Nissen. Тобто, фундоплікація за Toupet є методом вибору, що веде до ефективнішого контролю симптомів ГЕРХ та менших післяопераційних побічних ефектів [201].



Fein та Seyfried (2010) виконали огляд 9 рандомізованих досліджень, які оцінювали лапароскопічні передню, часткову задню та тотальну фундоплікації при лікуванні ГЕРХ. Передня фундоплікація була пов'язана з більшим ризиком повторних симптомів ГЕРХ. Операцію Ніссена асоціювали з посиленням післяопераційної дисфагії, але ці пацієнти потребували мінімального лікування та не було жодних повторних операцій. У даних рандомізованих дослідженнях, що були розглянуті, не виявлено різниці в симптомах здуття і газоутворення між Nissen і фундоплікації по Тупе. Однак у нерандомізованих дослідженнях операцію Ніссена пов'язують з більшим газоутворенням [202].

Як було показано, незважаючи на численні рандомізовані клінічні дослідження та 2 мета-аналізи, все ще залишаються суперечливими докази того, яка фундоплікація забезпечує найтриваліший контроль рефлюксу та найкращий профіль побічних ефектів. Причиною цього, ймовірно, є неоднорідність цих досліджень з точки зору характеристик пацієнтів, підбору пацієнта та оперативної техніки. Наприклад, у дослідженнях, оцінених Fein and Seyfried [202] використовувалися бужі 4 різних розмірів (від 34 до 60 F); фіксація від шлунка до стравоходу була неоднозначною серед хірургів; і не завжди проводилося виділення коротких шлункових судин. Єдиний консенсус цих досліджень полягає в тому, що передні фундоплікації є менш ефективними в усуненні симптоматики ГЕРХ, ніж задні часткові та тотальні фундоплікації. Але хірурги повинні виконувати найбільш зручну для них фундоплікацію, а не адаптувати тип фундоплікації до порушення моторики стравоходу [197,201,202].

Так, під час виконання фундоплікації Ніссена найпоширенішою технічною помилкою є неправильна побудова виконання фундоплікації. Під час створення фундоплікації необхідно підтримувати відповідну орієнтацію дна шлунка. Для цього задню сторону дна позначають, наклавши шов на 3 см дистальніше від стравохідно-шлункового з'єднання і на 2 см від великої кривизни. Потім задня частина дна проходить за стравоходом зліва направо

відносно пацієнта. Захопивши переднє дно з лівого боку стравоходу на відстані 2 см від великої кривизни та 3 см від стравохідно-шлункового з'єднання, і обидві частини дна розміщують на передній стороні стравоходу. Надзвичайно важливо, щоб дві точки, в яких захоплюється дно, були рівновіддалені від великої кривизни. Створення фундоплікації саме таким чином зменшує шанс побудови фундоплікації з тілом шлунка, що створює надлишкову задню частину обгортання, яка може врізатися в дистальний відділ стравоходу і викликати дисфагію. Використання 3 або 4 переривчастих постійних швів, створює фундоплікацію довжиною від 2,5 до 3,0 см. На завершення виконується зшивання ніжок діафрагми між собою, з метою усунення грижі стравохідного отвору діафрагми і прослизання фундоплікації по тілу шлунку [197,201-203].

Що стосується часткових фундоплікацій, то існує кілька типів. Найчастіше виконується фундоплікація за Touret. Під час цієї операції шлунок та стравохід, а також відновлення ніжок діафрагми, такі ж, як і для фундоплікації на  $360^{\circ}$ . Крім того, фундоплікація повинна бути виконана за допомогою дна, а не тіла шлунку. Ключова відмінність полягає в тому, що муфта розташована від  $180^{\circ}$  до  $270^{\circ}$  (порівняно з  $360^{\circ}$ ) навколо задньої сторони стравоходу. По обидва боки від стравоходу найбільш головні шви фундоплікації включають дно і стравохід; решта швів закріплюють дно або до ніжок або до стравоходу [204].

Якщо виконується передня фундоплікація (наприклад, Thal або Dor), при цьому не потрібно фіксувати до стравоходу позаду, даний вид фундоплікації передбачає фіксацію дна над передньою стороною стравоходу та прикріплена до ніжок діафрагми та стравоходу [205].

Не слід забувати і про розвиток техніки та використання роботизованої техніки. Звичайно, техніка виконання не змінюється, проте скорочується тривалість оперативного втручання та збільшується вартість [206]. У дослідженні ROLAF 40 пацієнтів з ГЕРХ були рандомізовані на групи роботизованої (n=20) і звичайної лапароскопічної (n=20) фундоплікації.

Через 12 років після операції всім пацієнтам було запропоновано пройти стандартизовану оцінку шлунково-кишкових симптомів (шкала GSRS) та опитувальник якості життя при рефлюксі та диспепсії (QOLRAD). Оцінка за GSRS була подібною для пацієнтів обох груп ( $2,1 \pm 0,7$  проти  $2,2 \pm 1,3$ ). Не було відмінностей й в оцінці за QOLRAD ( $6,4 \pm 1,2$  та  $6,4 \pm 1,5$ , відповідно). Згідно з результатами дослідження, віддалені результати через 12 років після операції не відрізняються між групами роботизованої та традиційної лапароскопічної фундоплікації щодо післяопераційних симптомів, якості життя та неефективності лікування. Полегшення симптомів і задоволеність пацієнтів були високими після обох процедур у довгостроковій перспективі [207].

Підсумовуючи вищесказане, можемо зробити наступні висновки. Операція фундоплікації не зменшує протяжність сегмента СБ. Антирефлюксне хірургічне лікування рекомендується виконувати тільки при неефективності медикаментозної терапії при доведеній недостатності функції нижнього стравохідного сфінктера або наявності грижі стравохідного отвору діафрагми. Залишається невирішеним питання: що виконувати першим – антирефлюксну операцію чи зменшення протяжності сегмента СБ? Це та ряд інших питань підкреслюють актуальність даної тематики, що потребує подальших поглиблених досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих

У дослідження включено 89 пацієнтів з комбінацією грижі стравохідного отвору діафрагми в поєднанні з тонкокишковою метаплазією нижньої третини стравоходу, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київської обласної клінічної лікарні» в період з 2015 по 2021 рр., використовуючи проспективне та епідеміологічне дослідження.

У 89 хворих було діагностовано тонкокишкову метаплазію з коротким сегментом С1-3М2-4 (за Пражською класифікацією) з важкою дисплазією без вузлуотворення з ГСОД I-го типу (аксіальні кили) малого та середнього діаметру (площа СОД до 20 см<sup>2</sup>). Переважали чоловіки 56, жінок 33.

У 60 % ІМТ був більше норми і становив 28±3. Середній вік хворих становив 55±7 років.

Для виконання задач дисертаційної роботи виділено наступні групи хворих:

- I група дослідження із 47 пацієнтів, в якій виконувалось першим етапом ендоскопічна абляція, а вторинно корекційне антирефлюксне оперативне втручання;
- II група складала 42 пацієнта, яким первинно виконано оперативне втручання, а в подальшому корекція довжини ураження стравоходу Барретта.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти із кишковою метаплазією стравоходу в поєднанні із грижею стравохідного отвору діафрагми, що первинно були госпіталізовані до стаціонару.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження: хворі із товстокишковою метаплазією, хворі з метаплазією за фундальним типом (даний тип метаплазії не підлягає оперативному втручанню на слизовій, а вимагає виключно спостереження в динаміці), поєднання стравоходу Барретта із гігантською грижею стравохідного отвору діафрагми з площею більше 20 см<sup>2</sup>, вік менше 18 років, недообстеженість хворого відповідно до наявної патології, пацієнти із декомпенсованими хронічними захворюваннями.

Виділена група хворих розподілена за віком, статтю, ІМТ, розмірами СОД, супутніми патологіями, а також часом виникнення симптомів (печія, дискомфорт за грудниною, кашель, дисфагія та інші). Середній симптомний період становив 26±8 міс.

**2.1.1. Характеристика пацієнтів I групи дослідження (абляція+антирефлюксне втручання).** Групу дослідження сформовано з 47 пацієнтів із тонкокишковою метаплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми віком від 18 до 72 років. Середній вік становив 54,46±1,77 роки. Жінок було 17 (36,17 %), чоловіків – 30 (63,83 %). Пацієнти групи дослідження рівномірно розподілені за індексом маси тіла, віком, статтю та супутньою патологією.

У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. Цукровий діабет II типу діагностовано у 17 (36,61%) пацієнтів, артеріальну гіпертензію – у 14 (29,77 %), дисліпідемію – у 9 (19,44 %), хронічне захворювання нирок – у 1 (2,13 %) осіб. У 6 (12,77 %) хворих супутня соматична патологія була відсутньою. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

В залежності від типу ендоскопічної абляції ми виділили дві підгрупи:

- І А група складала 23 пацієнти, яким виконувалась аргоноплазмова коагуляція, а потім крурорафія та фундоплікація;
- І Б група – 24 пацієнти, яким виконувалась ВЧЗЖТ, а потім крурорафія та фундоплікація.

**2.1.1.1. Характеристика пацієнтів І А групи (аргоноплазменна коагуляція).** Загальна кількість пацієнтів становила 23 особи з тонкокишковою метаплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми. Середній вік групи пацієнтів складав  $56,46 \pm 1,57$  років. За індексом маси тіла, віком, статтю та супутньою патологією пацієнти були рівномірно розподілені.

У значної кількості хворих І А групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. Цукровий діабет II типу діагностовано у 9 (39,13 %) пацієнтів, артеріальну гіпертензію – у 7 (30,43 %), дисліпідемію – у 5 (21,74 %). У 3 (13,04 %) хворих супутня соматична патологія була відсутньою. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

Пацієнти даної групи на першому етапі піддавалися ендоскопічній абляції у вигляді аргоноплазмової коагуляції.

Другим етапом лікування у даній групі було проведення антирефлюксного оперативного втручання у вигляді крурорафії та фундоплікації по Ніссену.

**2.1.1.2. Характеристика пацієнтів І Б групи дослідження (високочастотне зварювання живих тканин).** Загальна кількість пацієнтів становила 24 особи з тонкокишковою метаплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми. Середній вік групи пацієнтів складав  $53,56 \pm 1,68$  років. За індексом маси тіла, віком, статтю та супутньою патологією пацієнти були рівномірно розподілені.

У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. Цукровий діабет II типу діагностовано у 8 (33,33 %) пацієнтів, АГ – у 7 (29,17 %), дисліпідемію – у 4 (16,67 %). У 3 (21,50 %) хворих відсутня супутня соматична патологія. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

Пацієнти даної групи на першому етапі піддавалися ендоскопічній абляції у виді ВЧЗЖТ. При цьому відмічалось помірне запалення в товщі стінки стравоходу. Дані зміни були підтверджені результатами ендо-УЗД. Це було зумовлено за рахунок великої площі електроду, бездимності процедури та відсутності посткоагуляційного струпу.

Другим етапом лікування у даній групі було проведення антирефлюксного оперативного втручання у вигляді крурорафії та фундоплікації по Ніссену.

**2.1.2. Характеристика пацієнтів II групи дослідження (антирефлюксна операція +абляція).** Групу дослідження сформовано з 42 пацієнтів з тонкокишковою метплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми віком від 18 до 72 років. Середній вік становив  $57,28 \pm 1,27$  років. Жінок було 16 (38,09 %), чоловіків – 26 (61,90 %). Пацієнти групи дослідження були рівномірно розподілені за ІМТ, віком, статтю та супутньою патологією.

У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. ЦД II типу діагностовано у 15 (35,71 %) пацієнтів, АГ – у 12 (28,57 %), дисліпідемію – у 8 (19,05 %), хронічне захворювання нирок – у 1 (2,38 %) осіб. У 6 (14,29 %) хворих супутня соматична патологія була відсутньою. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

В залежності від типу ендоскопічної абляції ми виділили дві підгрупи:

- II А група складала 20 пацієнти, яким виконувалась крурорафія та фундоплікація, а потім аргноплазмова коагуляція;
- II Б група – 22 пацієнти, яким спочатку виконувалась крурорафія та фундоплікація, а потім ВЧЗЖТ.

**2.1.2.1. Характеристика пацієнтів II А групи (аргноплазменна коагуляція).** Загальна кількість пацієнтів становила 20 осіб з тонкокишковою метаплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми. Середній вік групи пацієнтів складав  $53,28 \pm 1,31$  років. За ІМТ пацієнти були рівномірно розподілені.

У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. ЦД II типу діагностовано у 8 (40 %) пацієнтів, артеріальну гіпертензію – у 6 (30 %), дисліпідемію – у 4 (20 %). У 2 (10 %) хворих супутня соматична патологія була відсутньою. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

На першому етапі лікування пацієнтам даної групи виконувалась первинно крурорафія та фундоплікація по Ніссену. Нормалізація стану слизової після проведеного оперативного втручання наступила на  $30 \pm 3$  день. Саме близько через 30 днів можна було виконувати у даної групи пацієнтів другий етап лікування.

Другим етапом лікування у даному випадку було проведення ендоскопічної абляції у вигляді аргноплазменної коагуляції.

**2.1.2.2. Характеристика пацієнтів II Б групи (високочастотне зварювання живих тканин).** Загальна кількість пацієнтів становила 22 особи з тонкокишковою метаплазією та грижею стравохідного отвору діафрагми. Середній вік групи пацієнтів складав  $55,12 \pm 1,31$  років. За ІМТ пацієнти були рівномірно розподілені.



У значної кількості хворих групи дослідження визначено супутню соматичну патологію. Цукровий діабет II типу діагностовано у 7 (31,82 %) пацієнтів, артеріальну гіпертензію – у 6 (27,27 %), дисліпідемію – у 4 (18,18 %). У 3 (13,64 %) хворих супутня соматична патологія була відсутньою. Особи із супутньою соматичною патологією отримували передопераційну підготовку в умовах хірургічного стаціонару.

На першому етапі лікування пацієнтам даної групи виконувалась первинно крурорафія та фундоплікація по Ніссену. Нормалізація стану слизової після проведеного оперативного втручання наступила на  $30 \pm 3$  день. Саме близько через 30 днів можна було виконувати у даної групи пацієнтів другий етап лікування.

Другим етапом лікування у даному випадку було проведення ендоскопічної абляції у вигляді ВЧЗЖТ.

## 2.2. Методи дослідження

**2.2.1. Загальноклінічні методи.** Усім хворим проводили загальноклінічні дослідження: вивчали скарги, анамнестичні дані, здійснювали фізикальне обстеження. Досліджували відживлення пацієнта.

Виконували антропометричні вимірювання: визначали зріст, масу тіла, величину обводу талії. Вираховували ІМТ за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = m/l^2, \quad (2.1)$$

де ІМТ – індекс маси тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ );

$m$  – маса тіла (кг);

$l$  – зріст (м).

Нормальною вважали величину ІМТ від 20,0 до 24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Індекс маси тіла 25,0-29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  свідчив про надмірне відживлення хворого. Ожиріння I ступеня встановлювали при значенні ІМТ=30,0-34,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; II ступеня – ІМТ=35,0-39,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ ; III ступеня – ІМТ>40  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Аналізували частоту пульсу та серцевих скорочень, а при їх розбіжностях вираховували дефіцит пульсу. Визначали артеріальний тиск методом Короткова. При первинному огляді пальпацією відмічали наявність болючості в епігастрії, симптоми подразнення очеревини. Розміри печінки оцінювали за даними УЗД.

**2.2.2. Лабораторні методи.** Загальний аналіз периферійної крові із визначенням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів проводили за допомогою автоматичного аналізатора ABX Micros 60 (ABX Diagnostic, Франція). Швидкість осідання еритроцитів вираховували також автоматично. Аналіз сечі здійснювали апаратом Pocket Chem UA (США).

Забір крові для біохімічного дослідження проводили із кубітальної вени після 12-годинного голодування. При вивченні ліпідного обміну, перед дослідженням протягом трьох діб рекомендували утриматися від вживання надмірної їжі із надмірним вмістом жирів. Біохімічні показники й електроліти сироватки крові (білірубін, амінотрансферази,  $\alpha$ -амілаза, лужна фосфатаза, білок, глюкоза, креатинін, сечовина, кальцій, натрій, калій, фосфор) вивчали апаратами Cobas Emira ("Roche", Німеччина), і Humastar 300 ("Human", Німеччина) із використанням реактивів фірми "Roche Diagnostics" (Німеччина).

Цукровий діабет діагностували, якщо рівень глюкози плазми крові натще у двох посліпль аналізах перевищував 7,0 ммоль/л, пре діабет констатували при значені глікемії натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Метаболічний синдром діагностували, згідно рекомендацій International Diabetes Federation 2005 року, при поєднанні абдомінального ожиріння (величини ОТ у чоловіків понад 94 см, у жінок – понад 80 см) як мінімум з двома із наступних чотирьох показників:

- артеріальна гіпертензія (рівні систолічного тиску понад 130 мм рт.ст і/або діастолічного тиску понад 85 мм рт ст..) або гіпотензійна терапія;
- підвищення концентрації тригліцеридів сироватки крові понад 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- пониження рівня ліпопротеїдів високої щільності до 1,03 ммоль/л у чоловіків і до 1,29 ммоль/л у жінок;
- гіперглікемія (концентрація глюкози плазми крові натще понад 5,6 ммоль/л) або раніше встановлений ЦД II тип.

Коагулограму оцінювали на підставі вивчення протромбінового індексу за Туголуковим, загального фібриногену за Рудбергом. Ліпіди сироватки крові досліджували апаратом Cobas Integra (“Roche”, Німеччина) за допомогою реактивів “Roche Diagnostics” (Німеччина).

**2.2.3. Апаратні та інструментальні методи.** Електрокардіографію виконували за допомогою електрокардіографів Heart Screen v. HS60G (Угорщина), Multiscriptor EK33 (“Hellige”, Німеччина), Cardiofax V9320 (“Nihon Kohden”, Японія). Ультрасонографію органів черевної порожнини та заочеревинного простору проводили апаратами My Lab 50 Vision (Італія), Logiq 500MD (“Sony”, Японія), Fukuda denshi (Японія), використовуючи конвексні та лінійні сенсори із частотою 3,5-10,0 МГц.

Ендоскопічна гастродуоденоскопія (ЕГДС) виконувалася апаратами Olympus Evis Exera з відеомонітором з обов'язковим дослідженням в положенні ретрофлексії і використовувалася для об'єктивної діагностики ГЕРХ і ГСОД, для виявлення стравоходу Барретта, для встановлення та оцінки ступеня рефлюкс-езофагіту і для виявлення рецидивів. Основним методом діагностики СБ є ендоскопія (рис. 2.2.3.1) – відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькосмуговому спектрі – NBI, збільшувальна ендоскопія, хромоендоскопія з обов'язковою прицільною політопною біопсією.

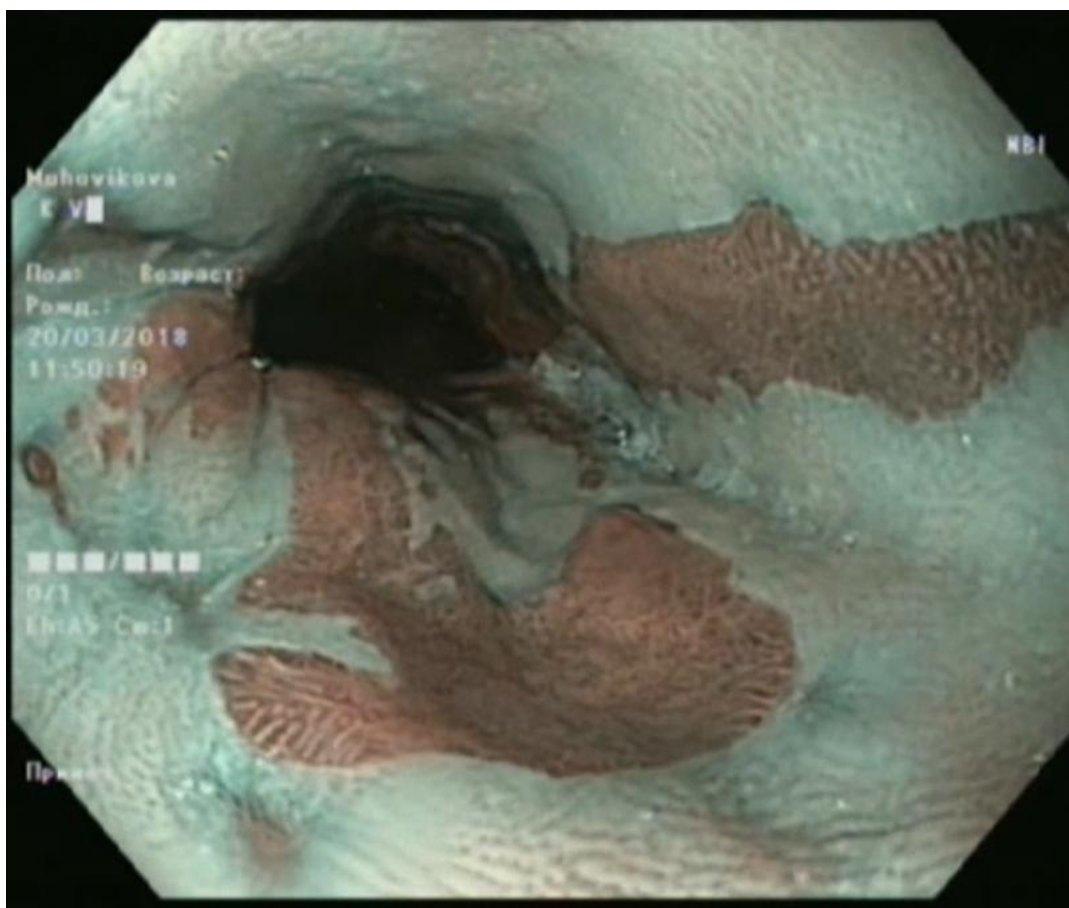


Рис. 2.2.3.1 Ендоскопічна картина при стравоході Барретта.

Встановлено, що ймовірність розвитку диспластичних порушень та малігнізації прогресивно зростає зі збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не тільки у вертикальному, а й у поперечному (циркулярному) напрямку. Ця концепція стала основною інформативною та зручною у використанні ендоскопічної класифікації С&М (Прага, 2004) [208]. Ця класифікація враховує: критерій С – довжина (вертикальна) кругового сегмента метаплазії (см); критерій М – довжина максимального вертикального сегмента метаплазії (см).

На сьогоднішній день залежно від зсуву Z-лінії щодо стравохідно-шлункового переходу виділяють ультракороткий сегмент СБ (менше 1 см), короткий сегмент (до 3 см) та довгий сегмент (більше 3 см). З урахуванням критеріїв класифікації С&М такий підхід дозволяє максимально точно та індивідуально описувати кожен випадок СБ [209]. Використання нових

ендоскопічних технологій дозволило підвищити ефективність діагностики СБ. Ендоскопічне дослідження у білому світлі може бути доповнене хромоендоскопією, при якій використовуються такі барвники як розчин Люголю, індигокармін, розчин метиленового синього та розчин оцтової кислоти, генціан-віолет. Розчин Люголя використовують для уточнення меж регенерації епітелію у пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинається тканинами тонко- та товстокишкового епітелію, при цьому плоский епітелій стравоходу та залозистий шлунковий епітелій не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією та неоплазією виглядають світлішими на синьому фоні кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти забезпечує посилення структури слизової поверхні. При контакті з оцтовою кислотою виникає оборотна денатурація білків слизової оболонки, яка набухає, ділянки метаплазії стають контурнішими. Індигокармін затікає в проміжки між клітинами, в ямки, і підкреслює малюнок слизової оболонки [210]. Ендоскопія з високою роздільною здатністю та вузькосмуговим дослідженням дозволяє з високою ймовірністю припустити тип метаплазії на основі аналізу тонких деталей слизової оболонки та судинного малюнка слизової та підслизової оболонок стравоходу. При використанні ендоскопії із системою ZOOM для оцінки результатом запропоновано класифікацію (Sakaki's classification), згідно з якою типи шлункового епітелію позначаються латинськими літерами (A, AB, B, BC, C, CD, D) і кожному типу відповідає своя поверхнева структура. Типи A, AB та B характерні для епітелію фундального відділу шлунка, BC та C – для пілоричного відділу шлунка, а CD та D – для кишкової метаплазії. З допомогою збільшувальної ендоскопії можливе виявлення безструктурних ділянок епітелію, що свідчить про наявність вираженої дисплазії [209].

Вузькоспектральна ендоскопія (NBI) дає можливість проводити огляд у вузькому спектрі світлової хвилі (415 нм), яка проникає переважно у слизовий та частково підслизовий шар стінки стравоходу, покращує візуалізацію поверхневих структурних змін слизової оболонки. Також

світлова хвиля краще поглинається гемоглобіном, що дозволяє детально досліджувати судини поверхневих шарів стінки та визначити ділянки з порушенням судинного малюнка [211].

При NBI дослідженні виділяють різні типи «ямкового малюнка» слизової оболонки при СБ, характерні для метаплазії за кардіальним типом – округлі овальні ямки: за фундальним типом – прямі овальні ямки; за типом спеціалізованої кишкової метаплазії - подовжені гострі ямки у вигляді мозкових борозен або ворсин [211,212]. При великому збільшенні краю ворсин спостерігається феномен «світло-блакитних гребенів» (Light blue crest — LBC), що відповідає циліндричному епітелію. Відсутність чіткого ямкового малюнка, безструктурність, може свідчити про наявність дисплазії [213].

Реєстрацію добового рН шлунка і стравоходу виконували мобільним ацидографом АГ 1Д-02. Критеріями патологічного ГЕР були: частота рефлюксу  $\geq 50$  епізодів за 24 години; рН  $\leq 4,0$ ; тривалість рефлюксу  $\geq 4,2$  % від 24 годин. Критерієм патологічного ДГР було коливання рН шлунка впродовж добової реєстрації показників, що перевищували 5,0. Доброякісна калібровка рН є важливим етапом підготовки електродної системи з накопичувачем до роботи. Для калібровки рН-зонд занурювали в буферні розчини, виготовлені із стандарт-титрів з фіксованими значеннями рН: 1,68 та 6,86. Найбільш надійними є результати калібровки, коли температура буферного розчину відповідає внутрішньошлунковій температурі ( $37^{\circ}\text{C}$ ), що досягається використанням термостату. У випадку, коли рН-мікрозонд не використовувався 3-5 днів, його занурювали на 1-2 години в розчин 0,1 N хлористоводневої кислоти. Чутливість рН-мікрозонду також зростає після процедури його почергового переносу двічі-тричі через 2 хвилини з буферного розчину з рН 1,68 у розчин з рН 6,86. Дезінфекція рН-мікрозонда досягалася зануренням його на 20-30 хвилин у 70- градусний етиловий спирт. За 14 годин перед дослідженням виключали прийом пацієнтом їжі та медикаментів (блокаторів шлункової кислотності). Обстеження пацієнта

виконували натще, починали о 9.00 і закінчили через 24 години (до 9.00 наступного дня). Введення зонда пацієнту проводили в сидячому положенні у стані повної релаксації. Серветку з марлі, змочену насиченим розчином хлориду калію, клали на шкіру тильної поверхні нижньої третини передпліччя, а на неї – зовнішній допоміжний хлорсрібний електрод, який фіксували спеціальним паском (еластичним бинтом) до руки пацієнта. Після цього рН-мікрозонд вводили через нижній носовий хід на глибину 35 см. від різців (враховували індивідуальні анатомічні особливості пацієнта і, відтак, робили потрібну корекцію). Далі рН мікрозонд фіксували на потрібній глибині і розпочинали дослідження. Перед початком дослідження пацієнту у зрозумілій йому формі пояснювали призначення кнопок накопичувача в процесі моніторингу: "Лекарство" (кнопка "ESC"), "Сон" (кнопка "Маркер вправо"), "Пища" (кнопка "Маркер вниз"), "Боль" (кнопка "ENTER"). Накопичувач з підключеними електродами чіпляли шкіряним ремінцем до пояса пацієнта, що обстежувався. Пацієнт із зондом під час їди ретельно жував їжу, не поспішаючи, щоб попередити можливий кашель через подразнення дихальних шляхів. Кожні 8 секунд реєстрували показники рН. У діагностичному заключенні (узагальнюючій інформації) за весь термін дослідження надавали загальну кількість вимірювань рН "у часі" та її розподіл в абсолютних величинах та процентах за функціональними інтервалами рН та з кроком в 1,0 од. рН (від 0 до 8 од. рН). З отриманих абсолютних величин рН окремо виділяли мінімальне (максимальна ацидність) та максимальне (мінімальна ацидність) абсолютне значення рН: рН min, рН max, а також різницю між ними (delta). У випадку ДГР і/або ГЕР відмічали також їх кількість, тривалість та частоту. Потрібно відмітити, що зондування пацієнтів через ніс за допомогою рН мікрозондів – це обстеження в максимально можливих на сьогодні комфортних (фізіологічних) умовах, коли блювотний рефлекс та деякі незручності, наприклад, порушення дихання, є мінімальними.

Ендо-УЗД виконувалось на апараті Pentax EG-3870UTK (рис. 2.2.3.2). ЕВ моделі G-3870UTK використовується викривлений лінійний датчик ультразвуку, який забезпечує поле зору в  $120^\circ$  з винятковою якістю зображення, що дає можливість досягти високого рівня діагностичної точності.



Рис. 2.2.3.2 Ультразвуковий гастроскоп Pentax EG-3870UTK.

За допомогою даного дослідження встановлювалась глибина ураження підозрілих ділянок при стравоході Барретта. Також за допомогою даного дослідження діагностували набряк стінки після виконання корекції кардіоезофагеального переходу та після деструкції метаплазованої слизової стравоходу. Ці показники дозволяли адекватно встановити терміни для можливого переходу до наступного етапу лікування.

**2.2.4. Гістологічне дослідження слизової оболонки стравоходу.** Гістологічне дослідження слизової оболонки (СО) стравоходу проведено на базі патологоанатомічного відділення КНП КОР «Київський обласний



онкологічний диспансер». Виготовлення гістологічних препаратів виконували за стандартною методикою. Препарати фарбували гематоксилін-еозином, мікроскопію проводили при збільшенні  $\times 10$  та  $\times 20$ . Гістологічне дослідження виконано 89 пацієнтам з СБ. Повноцінними вважали препарати, в яких в одному полі зору містилось не менше 3 сосочків епітелію. Вивчали наступні гістологічні параметри СБ, які відображали у % від всього гістологічно дослідженого матеріалу: гіперплазія поверхневого шару, гіперплазія базального шару, набряк епітелію, розшарування епітелію, ектазія судин/крововиливи, здовження сосочків, акантоз, паракератоз, інфільтрація еозинофілами/нейтрофілами, метаплазія епітелію та його дисплазія.

Стравохід Барретта (рис. 2.2.4.1, 2.2.4.2) діагностували виключно за допомогою гістологічного дослідження, а при ендоскопії зі збільшенням і високою роздільною здатністю і/або хромоендоскопією з розчином Люголя або метиленовим синім, який дозволяв чіткіше візуалізувати ділянки метаплазії для більш чіткого відбору біопсії.

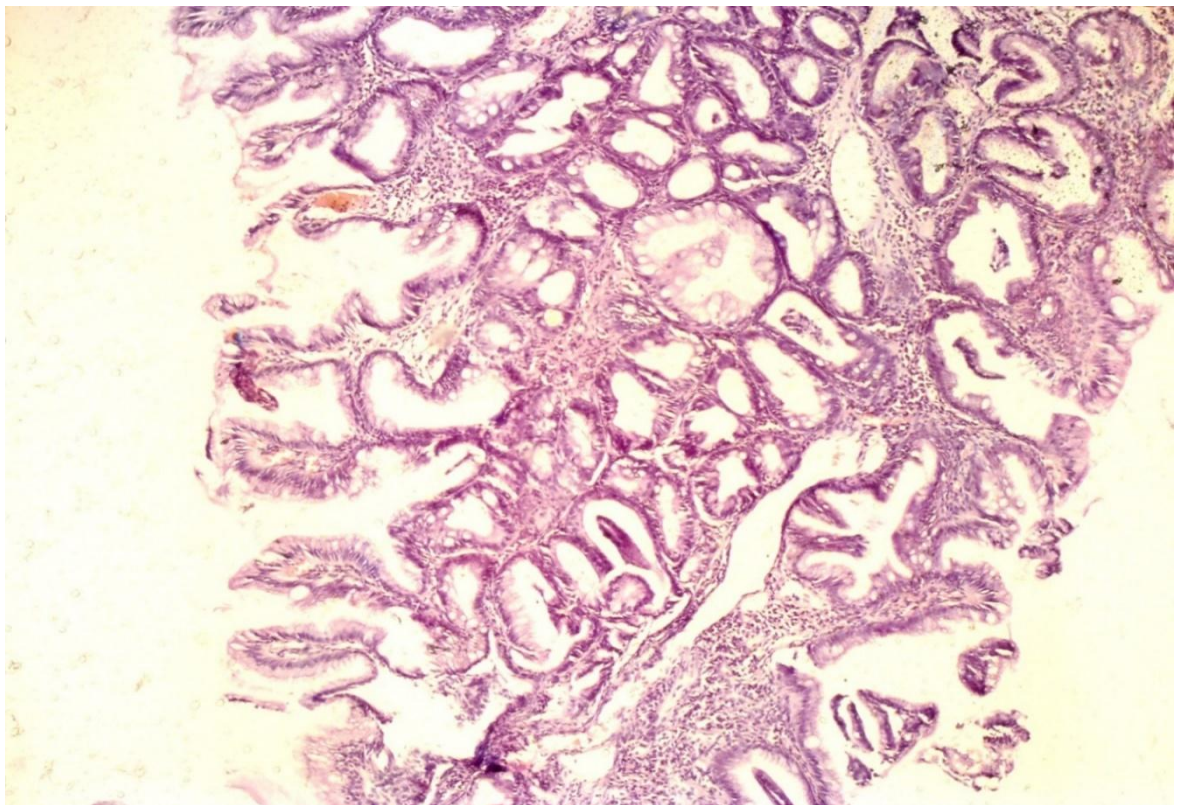


Рис. 2.2.4.1 Стравохід Барретта.

З урахуванням складності візуалізації стравохідно-шлункового переходу (або плоскоклітинно-циліндричного з'єднання, або Z-лінії) при СБ, найбільш простим його ендоскопічним орієнтиром була верхівка шлункових складок, СБ відрізняли від так званої нерівної Z-лінії, кінці «пелюсток» якої не виходили за відстань більше 1 см проксимальніше стравохідно-шлункового переходу і при якій зазвичай не було метаплазії.

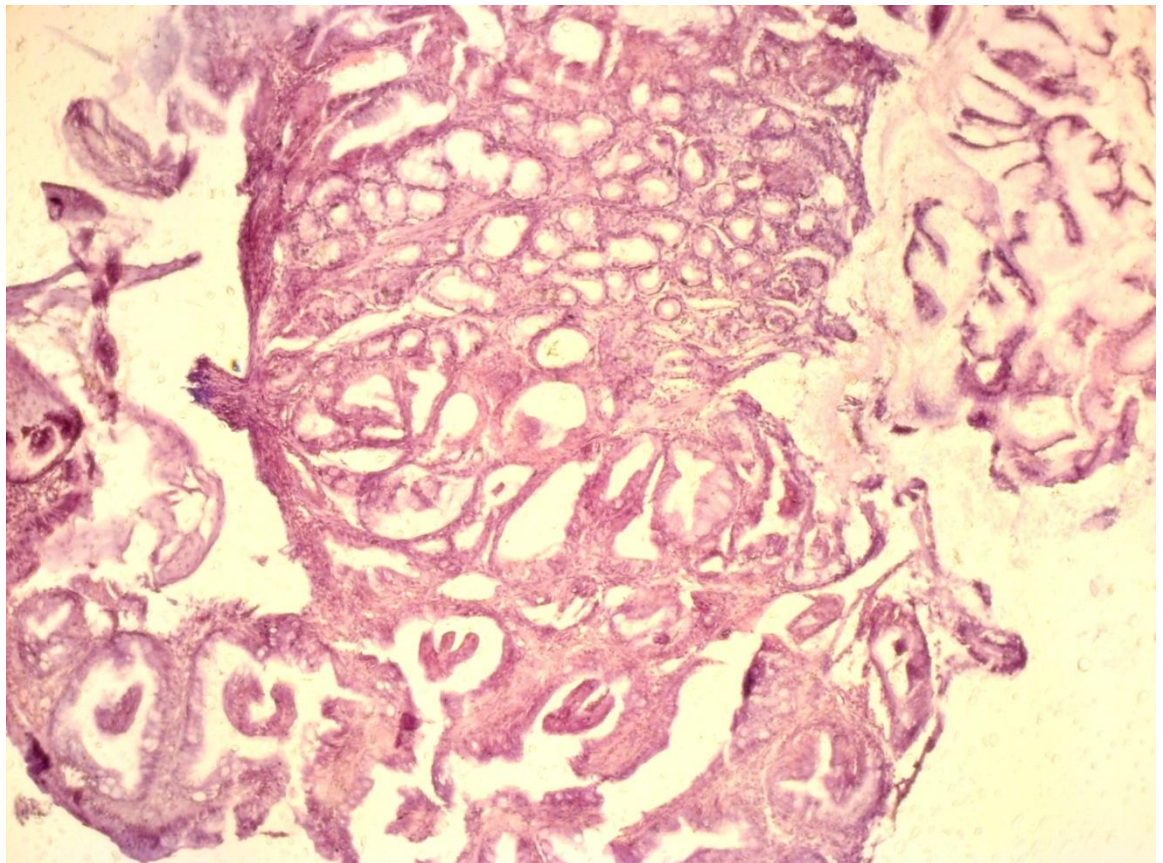


Рис. 2.2.4.2 Стравохід Барретта.

При ендоскопічному дослідженні при СБ вказували довжину ураження за Празькими критеріями С&М (Circular and Maximal, циркулярний і максимальний); біопсію при СБ виконували згідно Сіетлського протоколу [208].

**2.2.5. Лапароскопічне оперативне втручання.** Лапароскопічне оперативне втручання виконано у відділенні хірургії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» д.мед.н., проф. Кебало А.Б. та дисертантом

Тисельським В.В. за допомогою апаратури та інструментів фірм Olympus, Karl Storz, Ethicon. Основним різновидом операції була лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном (задня, повна, на 360°) (рис. 2.2.5.1-2.2.5.3).

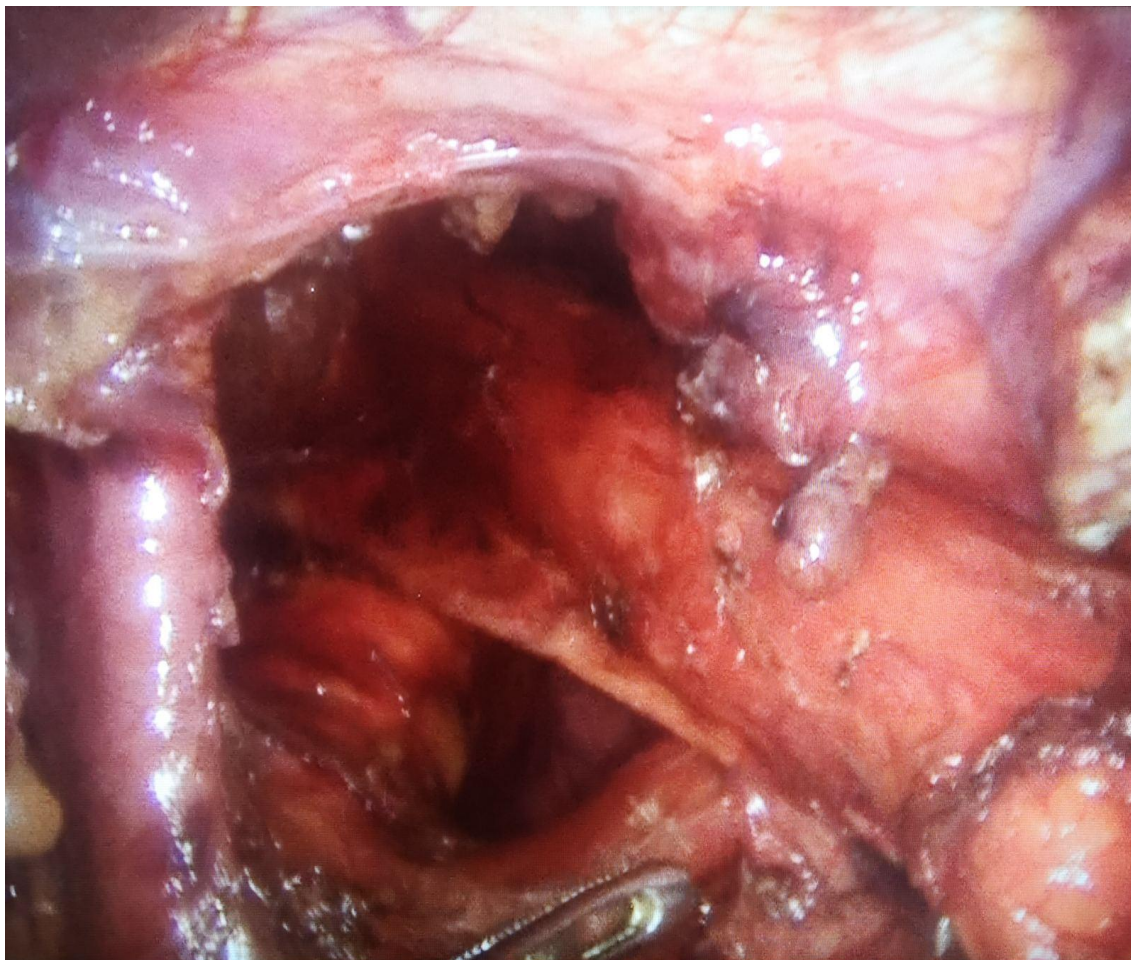


Рис. 2.2.5.1 Грижа стравохідного отвору діафрагми.

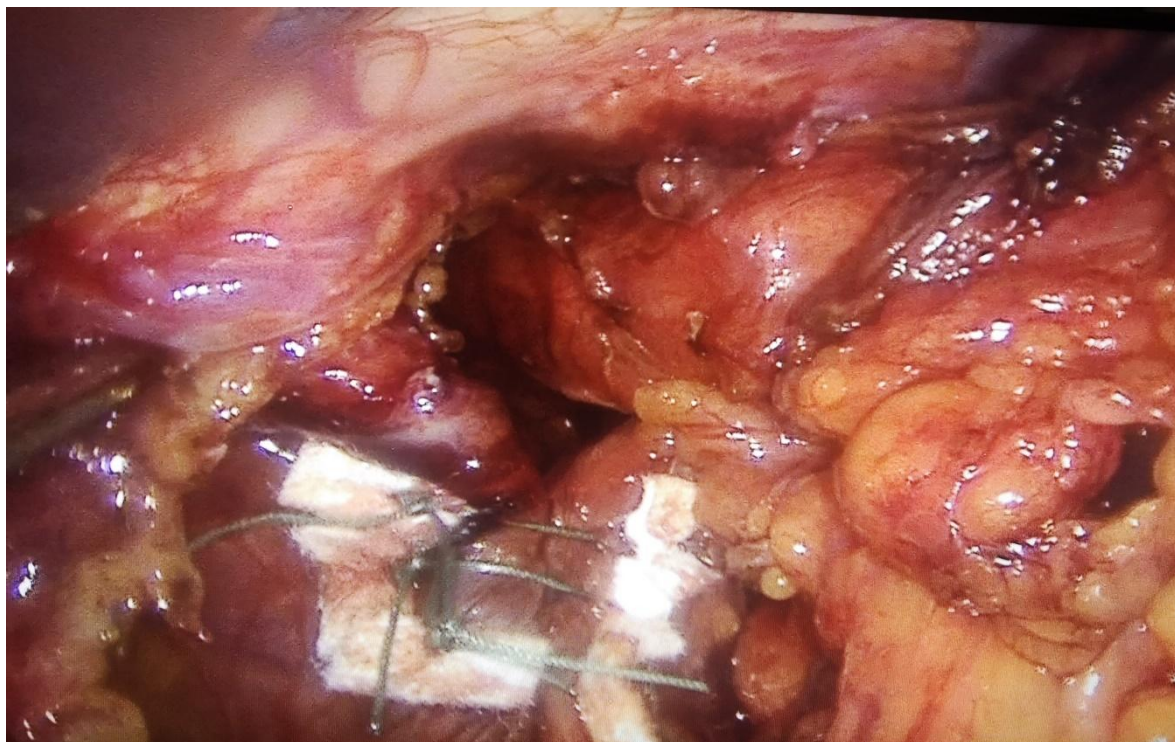


Рис. 2.2.5.2 Крурорафія.

Лапароскопічна операція виконувалася під інтубаційним наркозом згідно загальноприйнятих стандартів.

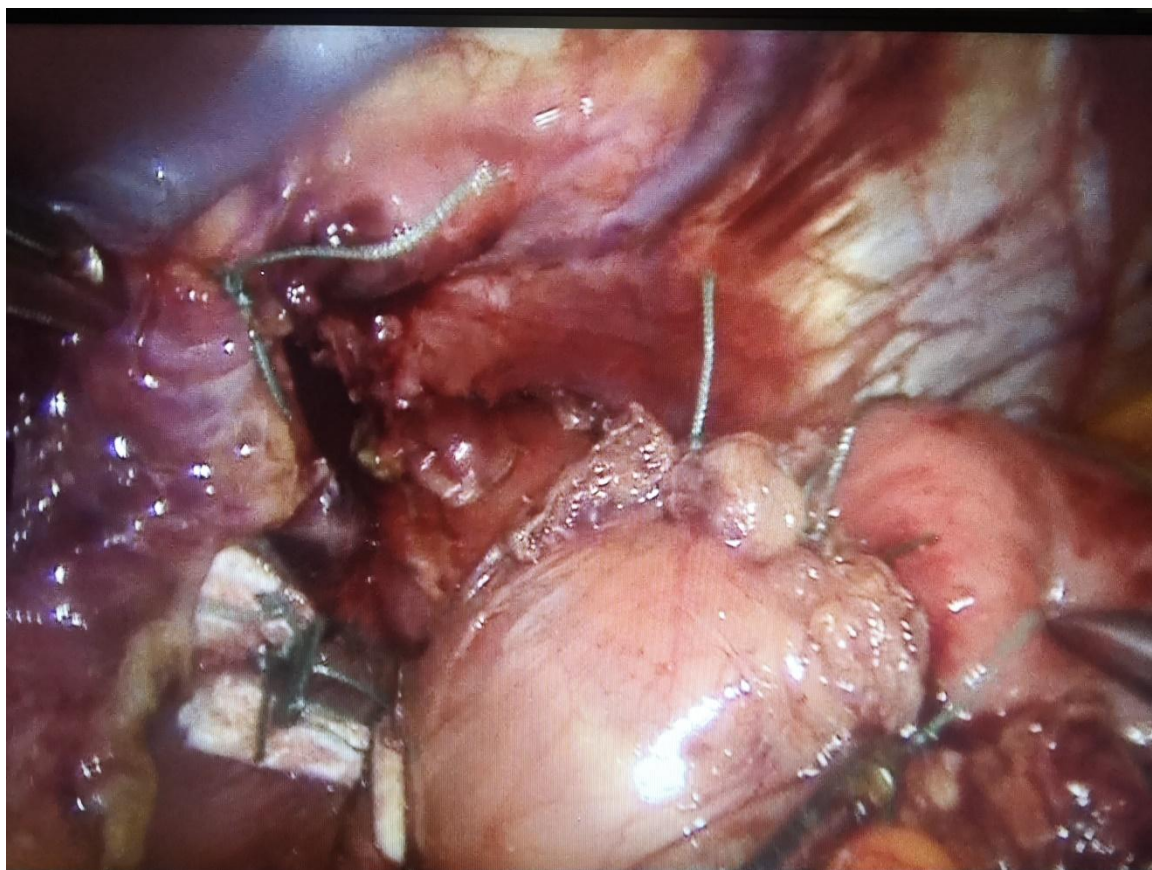


Рис. 2.2.5.3 Фундоплікація по Ніссену.

Хворий знаходився у положенні Фаулера (15-20°), хірург стояв між ногами хворого, перший асистент – справа від хворого, другий – зліва. Операцію виконували з тиском пневмоперітонеуму 12-14 мм. рт.ст. через 5 троакарів. Перший, 10-мм троакар вводили на відстані 4-5 см вище пупка по лівій парастернальній лінії та використовували для лапароскопу. Другий, 5-мм троакар вводили нижче мечоподібного відростка по серединній лінії та використовували для ретракції печінки. Третій, 5-мм троакар вводили на 2-3 см правіше від лівої середньоключичної лінії нижче реберної дуги та використовували для робочих інструментів. Четвертий, 5-мм троакар вводили по правій парастернальній лінії нижче реберної дуги та використовували для робочих інструментів. П'ятий, 5-мм троакар вводили по передній пахвовій лінії зліва на рівні пупка та використовували для тракції дна шлунка.

**2.2.6. Аргоноплазмова коагуляція.** АПК – метод безконтактної високочастотної монополярної дії через потік іонізованого газу (аргону), який називають аргоновою плазмою.

Установка для проведення АПК включає такі компоненти:

- високочастотний електрохірургічний генератор,
- джерело аргону (балон),
- газовий флоуметр,
- гнучкі зонди,
- педаль активації,
- нейтральний електрод.

Зонд є тефлоновою трубкою з керамічним наконечником, який містить вольфрамовий монополярний електрод.

Генератор BOWA дозволяє встановити швидкість подачі аргону в межах від 0,1 до 9,5 л/хв, потужність від 1 до 120 W. Потік плазми прямує до найближчої ділянки, що дає можливість проводити коагуляцію тангенціально по відношенню до стінки порожнього органу.

Глибина коагуляції залежить від встановленої потужності генератора, швидкості подачі аргону, відстані до стіни порожнього органу та тривалості дії. Зона коагуляції при АПК становить від 1 до 3 мм. Глибина пошкодження стінки залежить від фізичних характеристик тканин конкретного органу. Наприклад, глибина пошкодження стінки шлунка залежить від установок генератора та тривалості дії енергії, а стінки стравоходу – лише від тривалості дії, незалежно від установок генератора.

**2.2.7. Високочастотне зварювання живих тканин. ВЧЗЖТ** виконувалось пристроєм Патонмед.

Пристрій Патонмед ЕКВЗ-300 (рис. 2.2.7.1) (Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона Національної академії наук України, Київ, Україна) – встановлено режим автоматичного зварювання з електричним спротивом 20 Ом.



Рис. 2.2.7.1 Пристрій Патонмед ЕКВЗ-300.

ВЧЗЖТ виконувалося під інтубаційним наркозом згідно загальноприйнятих стандартів.

До даного пристрою під'єднаний гнучкий біполярний ендоскопічний зонд діаметром 8.5 Fr на кінці якого два електроди закручені по спіралі (довжина відкритих електродів 5 мм) (рис. 2.2.7.2).

Режим “автоматичного зварювання” самостійно визначає оптимальний час, який необхідний для досягнення повної деструкції. Даний механізм полягає в тому, що при проходженні току температура тканини підвищується до температури коагуляції білків і денатурації клітин  $60^{\circ}\text{C}$ , при цьому опір падає в 2,5-3 рази. Відбувається зневоднення тканин з ростом її опору. Коли тканина обезводиться, її опір різко виростає, що являється ознакою сформованої зварної точки і сигналом до закінчення зварки. Таким чином виконувалась обробка всієї площі ураженої слизової. Дана процедура виконувалась бездимно.

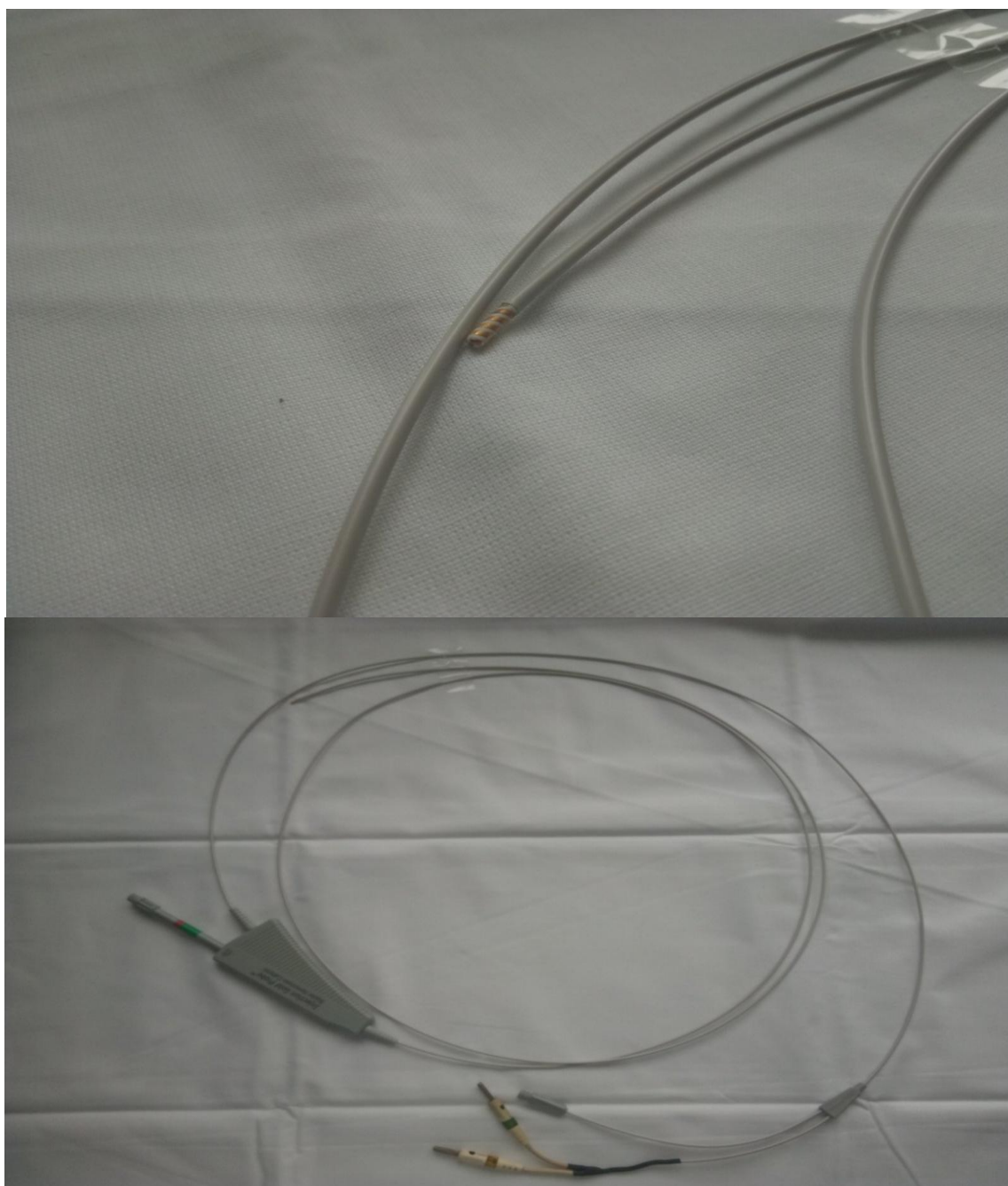


Рис. 2.2.7.2 А – наконечник із двома електродами; Б – загальний вид біполярного зонда.

Також під час цієї процедури не відмічалось прилипання посткоагуляційного струпу до електродів (рис. 2.2.7.3) та відсутність останнього, як такого взагалі (рис. 2.2.7.4) .





Рис. 2.2.7.3 Процес зварювання слизової стравоходу.

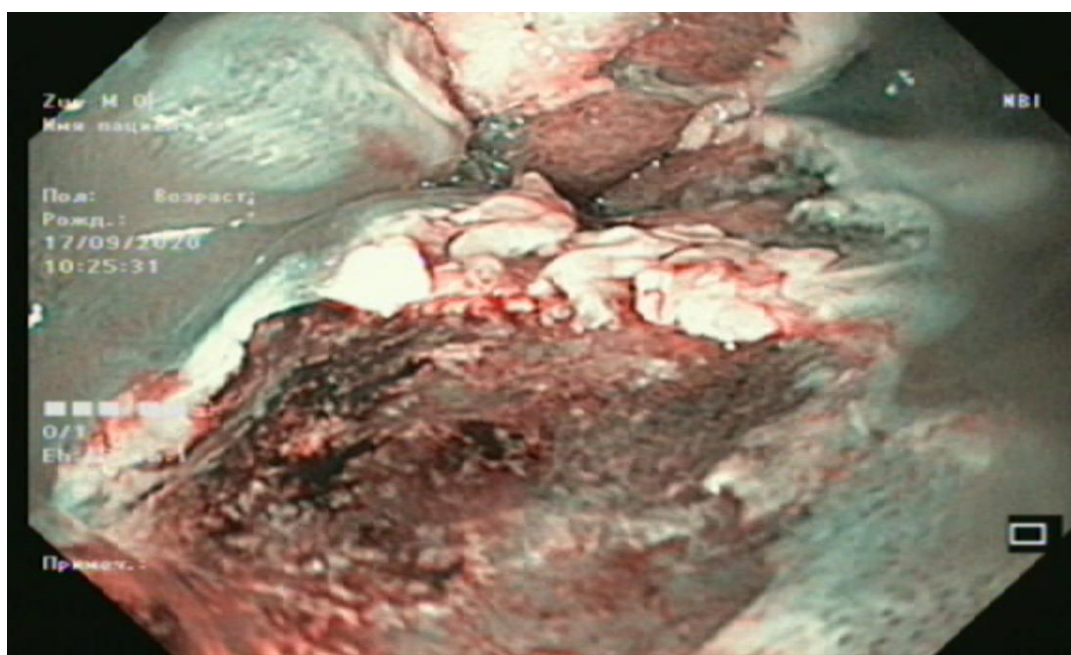


Рис. 2.2.7.4 Післяопераційна рана, зона абляції, після ВЧЗЖТ.

### 2.3. Статистичні методи

Накопичення, коригування, систематизація інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft

Office Excel 2016. Статистичний аналіз досліджуваних показників проводився за допомогою системи «STATISTICA 10 for Windows» (розробник - StatSoft.Inc).

Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, що дозволяє оцінити значущість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожну категорію, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах.

Спочатку розраховувалася очікувана кількість спостережень в кожній з комірок таблиці сполученості. Для цього перемножуємо суми рядів і стовпців з наступним розподілом отриманого добутку на загальну кількість спостережень. Потім розраховувалося значення критерію  $\chi^2$  за формулою:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}, \quad (2.2)$$

де

$i$  - номер рядка,

$j$  - номер стовпця,

$O_{ij}$  - фактична кількість спостережень в комірці  $ij$ ,

$E_{ij}$  - очікувана кількість спостережень в комірці  $ij$ .

Значення критерію  $\chi^2$  порівнювалося з критичними значеннями для заданої кількості числа ступенів свободи. У тому випадку, якщо отримане значення критерію  $\chi^2$  перевищувало критичне, робився висновок про наявність статистичного взаємозв'язку між досліджуваним фактором ризику і результатом при відповідному рівні значущості.

У разі аналізу таблиць, коли хоча б в одній комірці значення було менше за 10, розраховувався критерій  $\chi^2$  з поправкою Йейтса, що дозволяє зменшити ймовірність помилки першого типу, тобто виявлення відмінностей там, де їх немає. Поправка Єйтса полягає в відніманні 0,5 від абсолютного

значення різниці між фактичною і очікуваною кількістю спостережень в кожній комірці, що веде до зменшення величини критерію  $\chi^2$  :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (2.3)$$

У тих випадках, коли кількість очікуваних спостережень в будь-який з комірок таблиці було менше за 5, для оцінки рівня значущості відмінностей використовувався точний критерій Фішера, який розраховувався за формулою:

$$P = \frac{(A+B)! \cdot (C+D)! \cdot (A+C)! \cdot (B+D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!}, \quad (2.4),$$

де

A, B, C, D - фактичні кількості спостережень в комірках таблиці сполученості,

N – загальна кількість досліджуваних,

! - факторіал, який дорівнює добутку числа на послідовність чисел, кожне з яких менше попереднього на 1.

Отримане значення точного критерію Фішера  $p > 0,05$  свідчило про відсутність статистично значущих відмінностей, а значення  $p < 0,05$  - про їхню наявність.

Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Шапіро-Уїлка ( $n < 50$ ). Оскільки гіпотеза про нормальність закону розподілу не була достовірно підтверджена ( $p > 0,05$ ), для порівняння незалежних сукупностей у даному дослідженні використовувався непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для цього склали єдиний ранжируваний ряд з обох вибірок, що порівнюються, потім розставили їх елементи за ступенем наростання ознаки і приписали меншому значенню менший ранг. Потім поділили єдиний ранжований ряд на два, що складаються відповідно з одиниць першої і другої

вибірок, в кожному з яких окремо підраховували суму рангів. Після цього розраховували значення U-критерію за такою формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x, \quad (2.5)$$

де

$n_1$  - кількість елементів в першій вибірці,

$n_2$  - кількість елементів у другій вибірці,

$n_x$  - кількість елементів в більшій вибірці,

$T_x$  - сума рангів у більшій вибірці.

Розраховані значення U-критерію Манна-Уїтні порівнювалися з критичними значеннями при заданому рівні значущості (0,95 %): в тому випадку, якщо розраховане значення U дорівнювало або менше критичного, визнавалася статистична значущість відмінностей.

Для всіх статистичних оцінок проводилася перевірка їх статистичної значущості на рівні не нижче 95,0 %, ( $p < 0,05$ ).

## РОЗДІЛ 3

### ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАПЛАЗІЇ СТРАВОХОДУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГРИЖЕЮ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

#### 3.1. Формування проблематичних питань та розподіл пацієнтів за групами

З 2015 по 2021 рр проконсультовано 160 пацієнтів з комбінацією ГСОД в поєднанні з різними типами метаплазій н\3 стравоходу. Відмічалось 35 хворих з товстокишковою метаплазією та 24 хворих з метаплазією за фундальним типом. Дані хворі були виключені з групи дослідження так як даний вид метаплазій не підлягає оперативному втручанні на слизовій, а вимагає виключно спостереження в динаміці (рекомендації Британської асоціації ендоскопічних хірургів).

У 12 хворих діагностовано стравохід Барретта, але при наявності гігантських ГСОД з площами СОД більше 20 см<sup>2</sup> (за класифікацією Грубніка В.В., Малиновського А.В.). Дана група хворих також не була включена так як не відповідала критеріям відбору.

У 89 хворих було діагностовано тонкокишкову метаплазію з коротким сегментом С1-3М2-4 (за Пражською класифікацією) з важкою дисплазією без вузлуотворення з ГСОД І-го типу (аксіальні кили) малого та середнього діаметру (площа СОД до 20 см<sup>2</sup>). Переважали чоловіки 56, жінок 33.

У 60 % пацієнтів ІМТ був більше норми і становив 28±3. Середній вік хворих становив 55±7 років.

Виділена група хворих розподілена за віком, статтю, ІМТ, розмірами СОД, супутніми патологіями, а також часом виникнення симптомів (печія, дискомфорт за грудниною, кашель, дисфагія та інші). Середній симптомний період становив 26±8 міс.

Передбачалося вирішити два основні завдання:

- 1) Яким методом виконувати абляцію ураженої ділянки стравоходу?
- 2) Що виконувати першим етапом: абляцію чи корекцію кардіоезофагеального переходу?

### 3.2. Особливості оперативного втручання у пацієнтів І групи дослідження

В групі І А відмічалось виражене запалення в товщі стінки стравоходу після АПК, що було підтверджено результатами Ендо-УЗД. Візуально та за даними Ендо-УЗД нормальна пошарова будова шарів стравоходу відмічалась на  $115 \pm 4$  день, а в той час у хворих з групи І Б, провели ВЧЗЖТ, цей показник становив  $53 \pm 7$  днів, відповідно. Це в свою чергу дало можливість хворим з групи І Б раніше прийти до можливості виконання антирефлюксної операції (крурорафія з фундоплікацією по Ніссену з короткою та м'якою манджетою).

Тривалість абляції в групі І А становила:  $20 \pm 7$  хв, а в І Б групі  $13 \pm 3$  хв (табл. 3.1) (за рахунок більшої площі електроду при ВЧЗЖТ, а також завдяки бездимності процедури та відсутності посткоагуляційного струпу).

Таблиця 3.1

#### Тривалість абляції

Групи	Тривалість, хв	P
Група І А (АПК)	$20 \pm 7$ хв	0,00056
Група І Б (ВЧЗЖТ)	$13 \pm 3$ хв	

Також у хворих з групи І А після першого етапу лікування відмічались наступні ускладнення (табл. 3.2): у 4 хворих (17,39 %) відмічено залишкові вогнища метаплазії, що в свою чергу вимагало додаткового сеансу абляції, що і було зроблено і відстрочило можливість виконання другого етапу лікування.

Таблиця 3.2

### Ускладнення в І групі після першого етапу лікування

Ускладнення	І А (АПК) 23		І Б (ВЧЗЖТ) 24		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Стенозування	4	17,39	0	0	0,04965	p<0,05
Залишкові острівці метаплазії	4	17,39	0	0	0,04965	p<0,05
Загруднинний біль	4	17,39	2	8,33	0,41580	p>0,05
Разом	12	<b>52,17</b>	2	<b>8,33</b>	0,00335	p<0,05

У 4 хворих (17,39 %) відмічалось стенозування за рахунок вираженого набряку. У 2 хворих (50 %) ситуація розрішилась за допомогою перорального прийому протизапальних препаратів та ІПП. У 2 інших (50 %) ситуація вимагала одного сеансу балонної дилатації, після чого їх стан нормалізувався і хворі перейшли до другого етапу лікування.

Також в цій групі спостерігалось у 4х хворих (17,39%) явища загруднинного болю, що був купований шляхом прийому ІПП.

В групі І Б після першого етапу лікування відмічалось у 2х хворих (8,33%) незначні явища загруднинного болю, що були куповані шляхом прийому прокінетиків, ІПП та НПЗП (рис. 3.2.1).

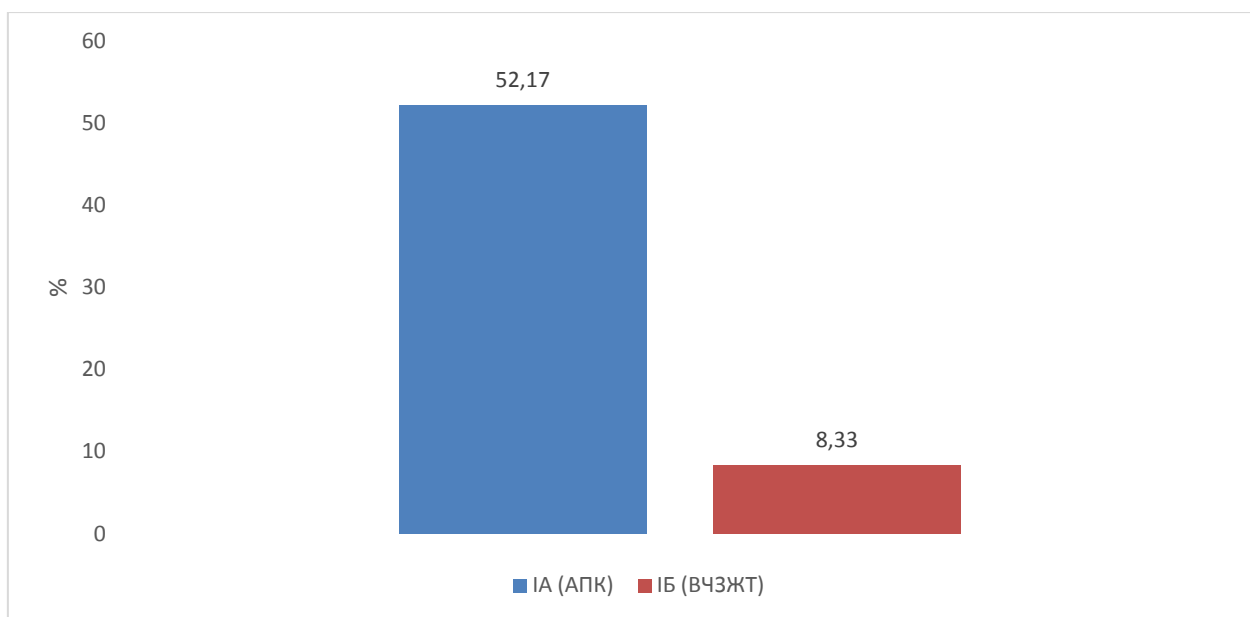


Рис. 3.2.1. Ускладнення в I групі після першого етапу лікування.

Після проведення першого етапу оперативного втручання другим етапом було виконання антирефлюксного оперативного втручання, а саме проведення фундоплекції по Ніссену та круорофія.

В I A групі тривалість другого етапу була на 35 хвилин довшою, що було обумовлено зниженням ригідності тканин після проведення АПК ( $p=0,013165$ ;  $\alpha=0,05$ ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Тривалість антирефлюксної операції в групі I

Групи	Тривалість, хв	P
I A (АПК)	145±15	0,013165
I B (ВЧЗЖТ)	110±12	

Як після першого, так і після другого етапів лікування було зареєстровано ряд ускладнень. Основною скаргою у пацієнтів була дисфагія. У 10 пацієнтів ознаки дисфагії минули самостійно. Серед них було 7 (30,4%)



осіб, яким першим етапом було проведено АПК (табл. 3.4). Також у 10 пацієнтів дисфагія вимагала медикаментозного лікування. При цьому зареєстрована статистично значима різниця між двома порівнюваними групами, так як було 8 (34,78 %) осіб в І А групі, в порівнянні з 2 (8,3 %) пацієнтами І Б групою ( $\chi^2=0,03633$ ;  $p<0,05$ ), це пояснюється що ригідність стравоходу і прояви периезофагіту та запалення в товщі стінки стравоходу менш виражені після ВЧЗЖТ.

Таблиця 3.4

### Ускладнення в І групі після другого етапу лікування

Ускладнення	І А (АПК) 23		І Б (ВЧЗЖТ) 24		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Дисфагія, що минула самостійно	7	30,4	3	12,4	0,16809	$p>0,05$
Дисфагія, що минула медикаментозно	8	34,78	2	8,3	0.03633	$p<0,05$
Дисфагія, що минула після балонної дилатації	3	13,04	0	0	0,10922	$p>0,05$
Разом	18	<b>78,26</b>	5	<b>20,7</b>	0.00012	$p<0,05$

Сумарно кількість ускладнень в І А групі діагностована у 18 хворих (78,26%), а в групі порівняння – 5 (20,7%) (рис. 3.2.2). При чому слід звернути увагу на те, що крива навчання оперуючого хірурга та ендоскопіста була досягнута, ще до етапу початку дослідження.

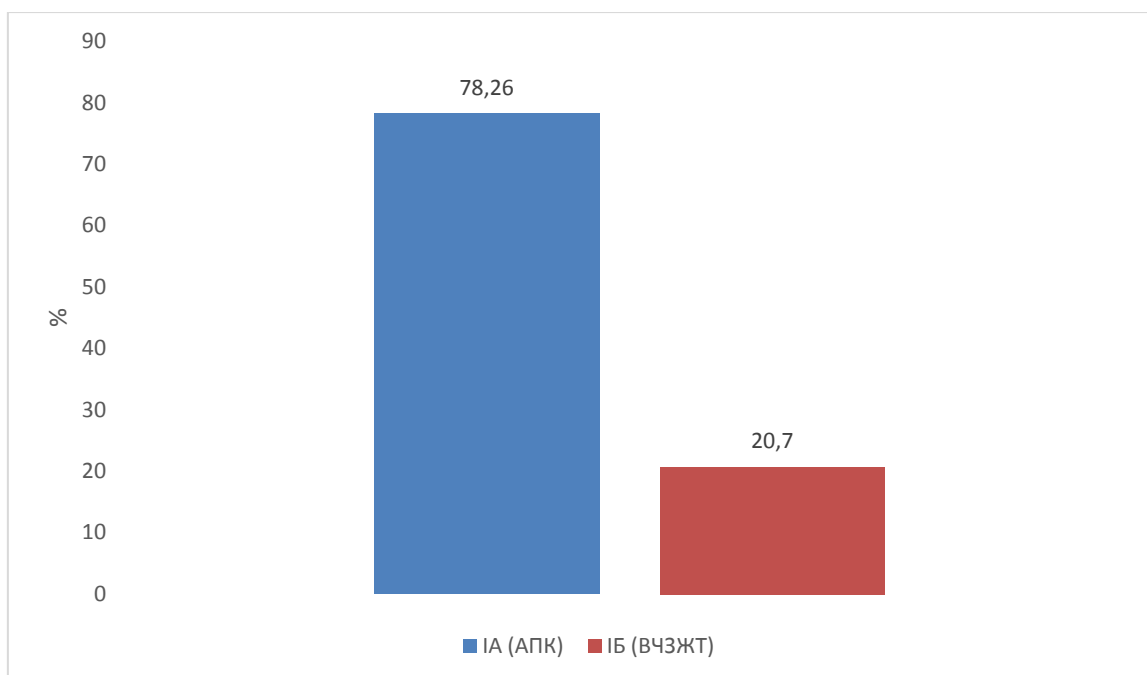


Рис. 3.2.2. Ускладнення в I групі після другого етапу лікування.

Загалом у хворих з групи I А сумарний час, витрачений на весь цикл лікування склав  $145 \pm 7$  днів, тоді як в групі I Б становив  $86 \pm 6$  днів ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

### Нормалізація стану слизової та хворого в цілому на різних етапах лікування в I групі

Нормалізація:	Група I А (АПК), дні	Група I Б (ВЧЗЖТ), дні	P
Пошаровості стінки стравоходу після 1го етапу.	$115 \pm 4$	$53 \pm 7$	$< 0,05$
Нормалізація стану хворого в цілому після 2го етапу.	$145 \pm 7$	$86 \pm 6$	$< 0,05$

Курс лікування завершувався коли після другого етапу лікування на  $30 \pm 3$  день виконувалась контроль ВГДС з біопсією слизової за Сіетлським протоколом, де не було зафіксовано зон метаплазії, а при інверсійному огляді відмічався щільний обхват фундоплікаційної манджети гастроскопу, що в

свою чергу виключало ранній анатомічний рецидив ГСОД (рис. 3.2.3 та 3.2.4).

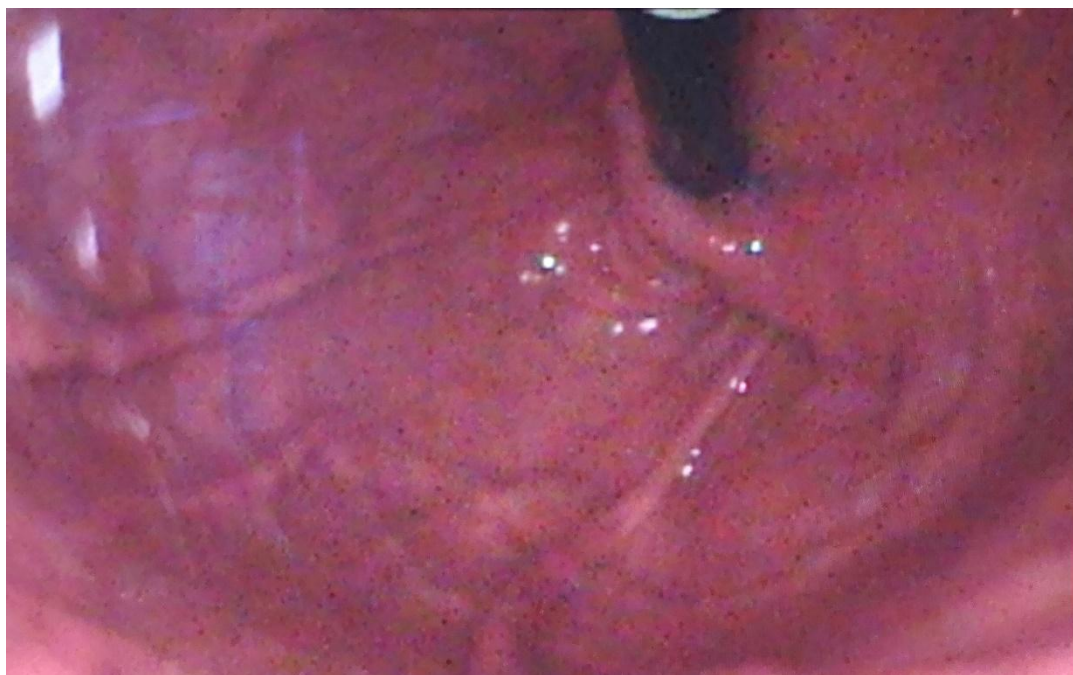


Рис. 3.2.3. Щільний обхват фундоплікаційною манджеткою гастроскопу при інверсійному огляді (дальня позиція).



Рис. 3.2.4. Щільний обхват фундоплікаційною манджеткою гастроскопу при інверсійному огляді (близька позиція).

### 3.3. Особливості лікування у пацієнтів II групи дослідження в порівнянні з I групою

Групи II А та II Б після проведеної крурорафії та фундоплікації по Ніссену на першому етапі, приступили до другого етапу лікування однаково: на  $30\pm 3$  день, так як відбулась нормалізація стану слизової під час виконання контрольної ВГДС та ендо-УЗД. Значущих ранніх інтра чи п\о ускладнень не було.

У групі II А було виконано АПК: час збільшився в порівнянні з групою I А і становив  $25\pm 7$  хв.(рис. 3.3.1), а в групі II Б було виконано ВЧЗЖТ і час становив  $20\pm 3$  хв., в порівнянні з I Б ( $p>0,05$ ) (рис. 3.3.2). Дане зростання часу процедури можливо пояснити тим, що відмічалась циркулярна фундоплікаційна манджета, яка утруднювала огляд кардіоезофагеального переходу і відповідно саму процедуру зварювання та коагуляцію відповідно.

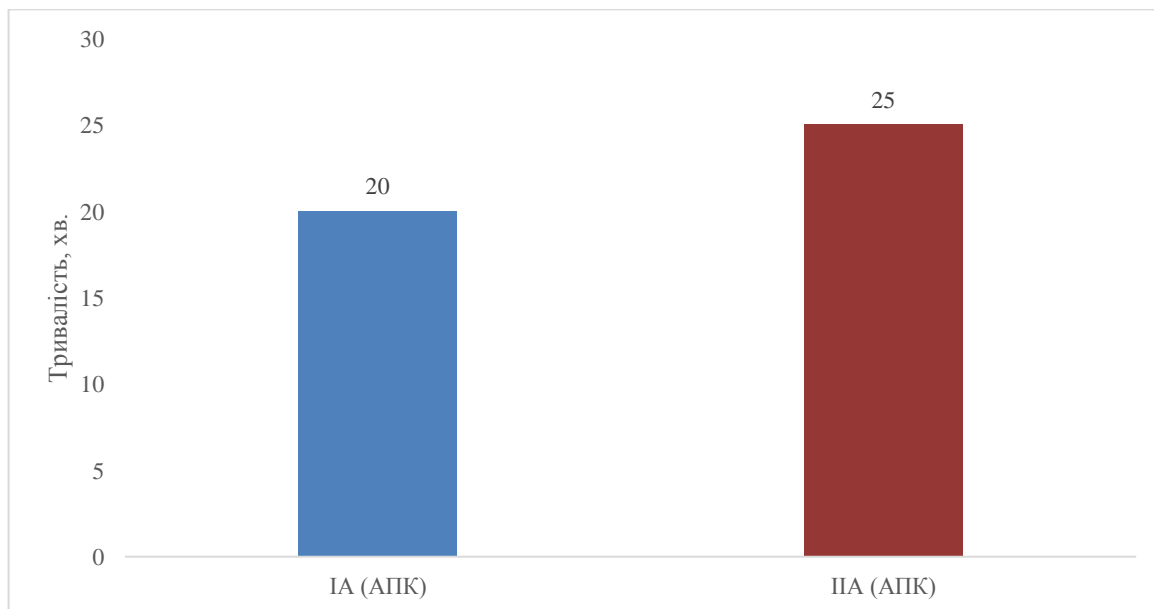


Рис. 3.3.1 Тривалість АПК в групах I А і II А.

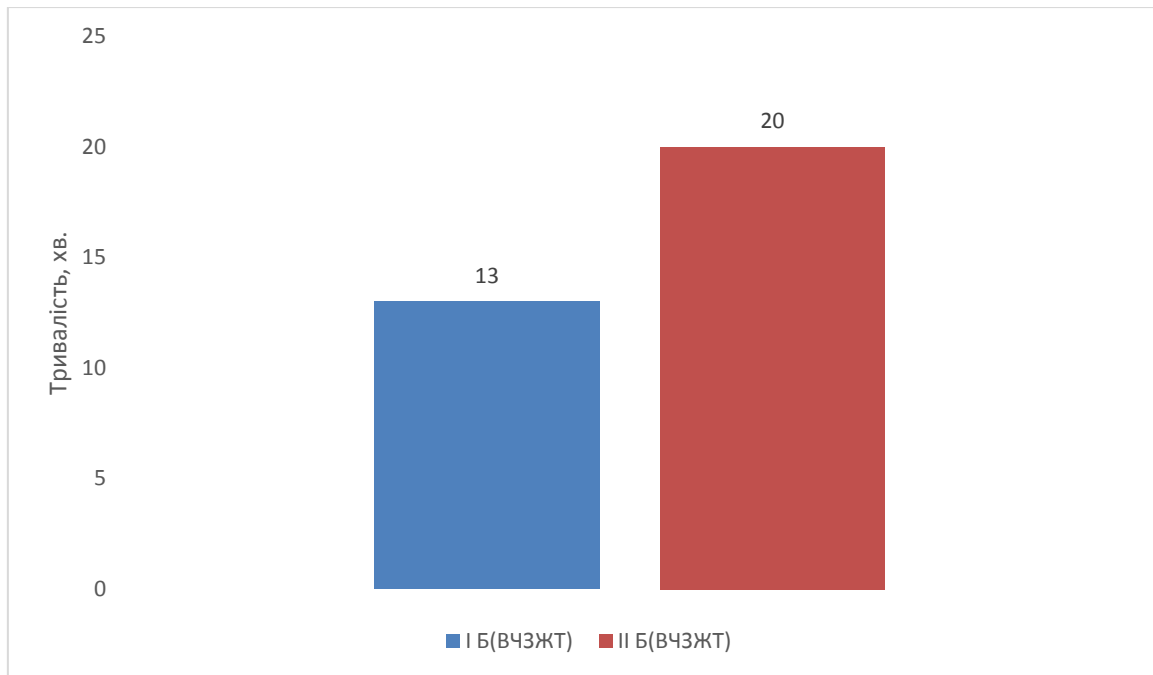


Рис. 3.3.2 Тривалість ВЧЗЖТ в групах I Б і II Б.

У хворих з групи II А, після другого етапу лікування, нормалізація стану слизової відбулась незначно швидше ніж в I А:  $107 \pm 2$  дні, в порівнянні з  $115 \pm 4$  дні відповідно, достовірність різниці не було знайдено ( $p > 0,05$ ).

У хворих з групи II Б, після другого етапу лікування, нормалізація стану слизової відбулась також незначно швидше ніж в I Б:  $43 \pm 8$  днів, в порівнянні з  $53 \pm 7$  днів ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.3.3).

Дана позитивна динаміка пояснювалась тим, що на цей момент вже був відсутній шлунково-стравохідний рефлюкс.

Відмічені наступні ускладнення після такої етапності (табл. 3.7). В групі II А після першого етапу лікування у 2 хворих (10 %) відмічалась незначна дисфагія, яка була купована шляхом корекції дієти, а у 1го хворого (5%) відмічались явища дисфагії, що потребували призначення спазмолітичних препаратів.

В групі II Б склалась подібна ситуація: у 2 хворих (9,1 %) – дисфагія, що купувалась корекцією дієти, а у 2 хворих (9,1 %) – шляхом призначення спазмолітичних препаратів.

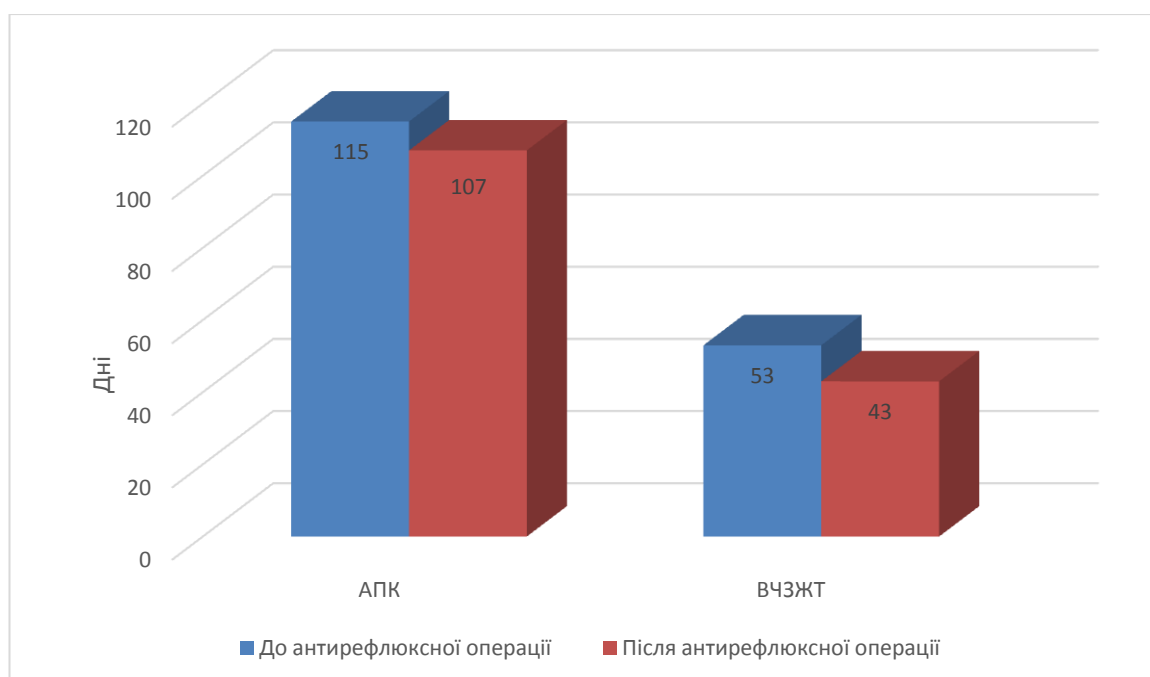


Рис. 3.3.3 Нормалізація стану слизової після АПК та ВЧЗЖТ в групах I і II.

Дана ситуація пояснюється тим, що відмічалось звуження кардіоезофагеального переходу за рахунок циркулярної фундоплікаційної манджети, а також через наявність потовщеної метаплазованої слизової оболонки стравоходу.

Таблиця 3.7

#### Ускладнення після першого етапу в групі II

Ускладнення	II А (АПК) 20		II Б (ВЧЗЖТ) 22		P
	n	%	n	%	
Функціональна дисфагія	2	10,0	2	9,1	p>0,05
Дисфагія, корегована медикаментозно	1	5,0	2	9,1	p>0,05
Разом	3	<b>15,0</b>	4	<b>18,2</b>	p>0,05

Тривалість операцій в групі II А і II Б достовірно не відрізнялась і склала  $115 \pm 15$  хв. у II А, і  $110 \pm 16$  хв. у II Б відповідно (p>0,05).

Після другого етапу лікування хворим виконувалась контрольна ВГДС через 1, 6, 12, 24 місяців.

Середня тривалість спостереження за хворими склала  $28 \pm 2$  міс.

У групі II А після другого етапу лікування відмічались наступні ускладнення (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

### Ускладнення після другого етапу лікування в групі II

Ускладнення	II А (АПК) 20		II Б (ВЧЗЖТ) 22		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Стенозування	6	30,0	2	9	0.12298	p>0,05
Метаплазія	8	40,0	2	9,0	0.02961	p<0,05
Загрудинний біль	3	15,0	4	18		p>0,05
Разом	17	<b>75,0</b>	8	<b>36</b>	0.00181	p<0,05

Після сеансу АПК у 6 хворих (30 %) відмітили виражені прояви дисфагії за рахунок явищ стенозування просвіту стравоходу через виражений набряк слизової. У 4 хворих (66,7 %) дана симптоматика була купована шляхом внутрішньовенного введення протизапальних та спазмолітичних засобів та ІПП, а у 1 хворого (16,7 %) була проведена внутрішньовенна терапія та один сеанс балонної дилатації, а у 1 хворого (16,7 %) – внутрішньовенна терапія та 2 сеанси балонної дилатації.

У групі II Б у 2 хворих (9 %) спостерігались незначні прояви дисфагії, які були куповані пероральним прийомом ІПП та спазмолітичних засобів. В групі II А у 8 хворих (40 %) відмічені залишкові зони метаплазії, що потребували додаткового першого сеансу абляції шляхом АПК, а в групі II Б у 2 хворих (9 %). Загрудинний біль відмічено в II А групі у 3 (15 %), а в групі II Б – у 4 (18 %) хворих, відповідно.

Сумарна кількість ускладнень після другого етапу лікування в II А групі становила 75 %, а у II Б – 36 %, відповідно (рис. 3.3.4).

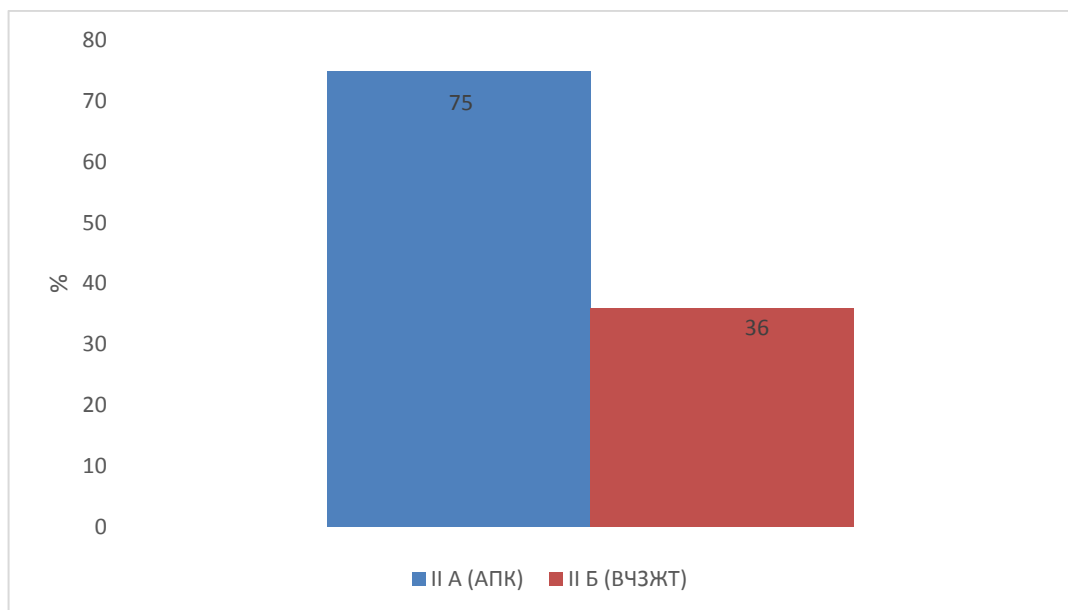


Рис. 3.3.4 Сумарна кількість ускладнень після другого етапу лікування в II групі.

Сумарна тривалість лікування у хворих з групи II А становила  $137 \pm 5$  днів, що достовірно у 1,88 разів довша ніж у групі в II Б  $73 \pm 8$  днів ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

#### Сумарна тривалість лікування хворих в I та II групах.

Група	Підгрупа		P
	А (АПК), днів	Б (ВЧЗЖТ), днів	
I	$145 \pm 7$	$86 \pm 6$	$< 0,05$
II	$137 \pm 7$	$73 \pm 8$	$< 0,05$

Таким чином, проведення лікування в два етапи в різній послідовності в двох групах дозволяє нам стверджувати, що виконання ВЧЗЖТ має кращі результати в порівнянні з АПК. Але стверджувати про ефективність того чи іншого методу можливо лише при оцінці відділених наслідків лікування, що вимагає від нас спостереження в післяопераційному періоді.



Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Tyselskyi VV, Poylin VY, Kebkalo AB.: Biological welding – novel technique in the treatment of esophageal metaplasia. *Pol Przegl Chir* 2020;93(5):61-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1176.

2. Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Гордовський ВА, Кебкало АБ. Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу. *Клін. хірургія*. 2020;87(5-6):9-12. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.09.

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГО-ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА

#### 4.1. Гістологічні аспекти стравоходу Барретта

За наявності у стравоході активного запалення з розвитком ерозій та виразок необхідно проводити біопсію. Біопсія повинна виконуватися з будь-якої патологічно зміненої ділянки слизової оболонки СБ, включаючи ерозії, виразки, поліповидні, вузлові зміни або стриктури.

Обов'язковою ознакою КМ є наявність великих келихоподібних клітин, цитоплазма яких містить вакуолі, заповнені слизом, який при фарбуванні гематоксиліном та еозином забарвлюється в блакитно-синій колір. При морфологічному дослідженні можливість виявлення КМ тобто, виявлення специфічних келихоподібних клітин, що збільшується при використанні PAS-реакції або забарвленні альціановим синім при рН розчину 2,5. Слід, проте, особливо при таких додаткових забарвленнях, диференціювати істинні келихоподібні клітини та псевдокелихоподібні клітини слизової оболонки.

Саме в аспекті можливості розвитку в стравоході різних варіантів метаплазованого епітелію вкрай важливою є чітка вказівка лікарем-ендоскопістом рівня виконання біопсії щодо шлунково-стравохідного переходу, з метою виключення випадків забору матеріалу нижче даного рівня (з кардії) і, в результаті – помилкового діагнозу СБ. На сьогоднішній день тільки спеціалізований циліндричний епітелій прийнято відносити до СБ. Пов'язано це з тим, що при розвитку метаплазії кардіального або фундального типу ризик розвитку аденокарциноми не збільшується.

При СБ злоякісна трансформація на морфологічному рівні проходить кілька етапів, включаючи КМ, невизначену дисплазію, дисплазію низького та високого ступеня.

Для визначення ступеня дисплазії оцінюють зміни на клітинному (ядра та цитоплазми) та тканинному (цито- та гістоархітектоніка) рівнях. Звертають увагу на гіперхромію ядер, збільшення їх у розмірах, підвищення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, поява багатоядерних та поліморфних клітин, збільшення числа мітозів не тільки в базальних (криптах), але й у поверхневих відділах залоз (ворсинки), втрату полярності клітин, порушення форми і співвідношення залоз із строною власної платівки слизової оболонки, а також супутнє запалення.

В даний час на зміну поняттю "дисплазія" приходять нове – інтраепітеліальна неоплазія. Відповідно, дисплазія слабкого та помірного ступеня (I та II ступеня) об'єднані під терміном інтраепітеліальна неоплазія I або низького ступеня, а важка дисплазія та рак *in situ* – як інтраепітеліальна неоплазія II, або високого ступеня, тяжка.

Відсутність дисплазії – регулярна цито- і гістоархітектоніка, ядра не варіюють значно в розмірах або формою, локалізовані базально, число ядерця у них не збільшено. Епітелій зрілий, з нормальним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Допустимі фокальна ядерна стратифікація та невелика кількість дистрофічно змінених келихоподібних клітин. Мітози виявляють лише у базальних (крипти), відділах залоз. При запаленні можлива поява певного клітинного поліморфізму клітин та їх ядер, зростання кількості мітозів (реактивні регенераторні зміни).

Невизначена дисплазія діагностується при вираженій запальній лімфоплазмочитарній, з різною домішкою лейкоцитів та макрофагів, інфільтрації слизової оболонки. Дистрофічні та реактивні регенераторні зміни епітелію вимагають проведення диференціальної діагностики неопластичних та реактивних змін. Поліморфізм клітин та їх ядер виражені меншою мірою, ніж при дисплазії. Характерно збільшення кількості мітозів (типових), цито- та гістоархітектоніка в цілому збережені, але залози «здавлені» розростаннями сполучної тканини та запальним інфільтратом.

Тобто, даний варіант дисплазії епітелію можна вважати реактивним, що розвинувся внаслідок запальних змін слизової оболонки.

Інтраепітеліальна неоплазія низького ступеня (дисплазія I та II ступеня) характеризується ядерним та клітинним поліморфізмом, гіперхромією ядер, збільшенням у них числа ядерців, підвищенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, збільшення числа мітозів, незначними порушеннями цито- та гістоархітектоніки залоз.

Інтраепітеліальна неоплазія високого ступеня (дисплазія III ступеня) відрізняється появою великої кількості атипівих клітин з вираженим поліморфізмом та гіперхромією їх ядер, збільшенням у них числа ядерців, підвищенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, збільшенням числа мітозів (можуть зустрітися одиничні атипіві), цитотек з ускладненням їх будови, утворенням внутрішньопросвітних містків та сітчастих структур.

Морфологічне дослідження є остаточним способом підтвердження стравоходу Барретта, саме тому обов'язковим критерієм при нашому дослідженні було виконання біопсії із уражених ділянок.

При виконанні нашого дослідження фарбування біоптатів виконувалось гематоксилін-еозин (рис.4.1.1). В даному препараті фрагменти слизової оболонки стравоходу представлені багатошаровим плоским епітелієм з порушеною стратифікацією, проліферацією клітин базального шару та паракератозом у верхніх шарах. В частині препарату відмічається ерозування, в цій ділянці багатошаровий плоский епітелій відсутній, в підслизовому шарі виражена лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

Залози підслизового шару в стані тонкокишкової метаплазії, з наявністю вогнищ дисплазії середнього та важкого ступеню. Також в даному препараті відмічається незначна вогнищева трансформація залоз по товстокишечному типу.

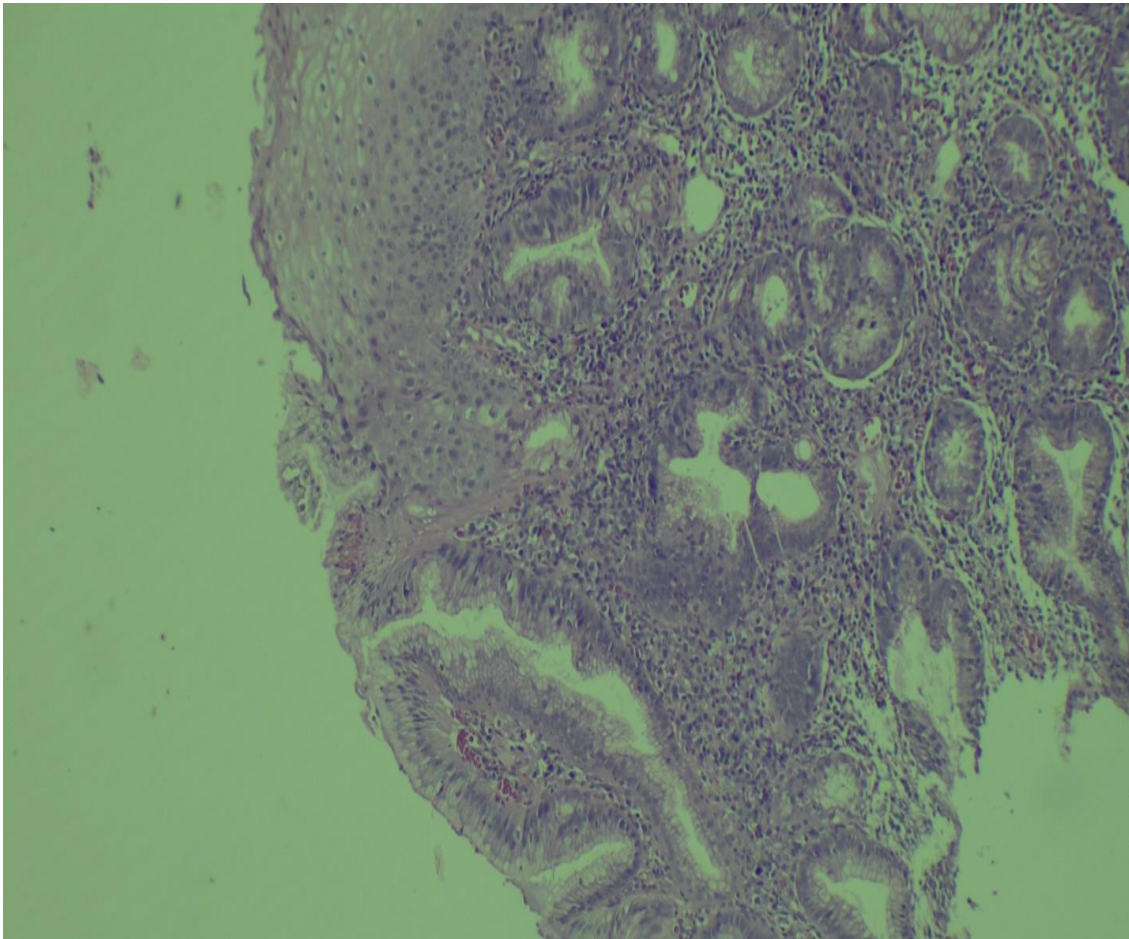


Рис. 4.1.1 Стравохід Барретта з вираженою тонкокишковою метаплазією та дисплазією середнього та важкого ступеню. Зabarвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Таким чином, проведення морфологічного дослідження дозволяло нам на початку дослідження провести відбір пацієнтів та визначитись із тактикою лікування.

#### **4.2. Морфологічна характеристика при виконанні аргонеплазменної коагуляції, як первинного етапу лікування**

В нашому дослідженні представлені дві групи пацієнтів в залежності від етапності лікування: I – абляція + антирефлюксна операція та II –

антирефлюксна операція + абляція. В даному випадку розглянемо особливості при проведенні аргноплазменної коагуляції перед оперативним втручанням. Забір біоптату виконувався безпосередньо з посткоагуляційного струпу відразу після процедури (рис. 4.2.1). У відображеному препараті фрагмент слизової оболонки стравоходу з гіперплазованим багат шаровим плоским епітелієм. Кератиноцити з паракератозом. Відмічаються глибокі зони некрозу, які представлені безструктурними масами, що ідуть в глибину підслизового шару. Виділяються вогнищеві зони лейкоцитарних інфільтратів. В збережених ділянках підслизового шару визначається виражений набряк.

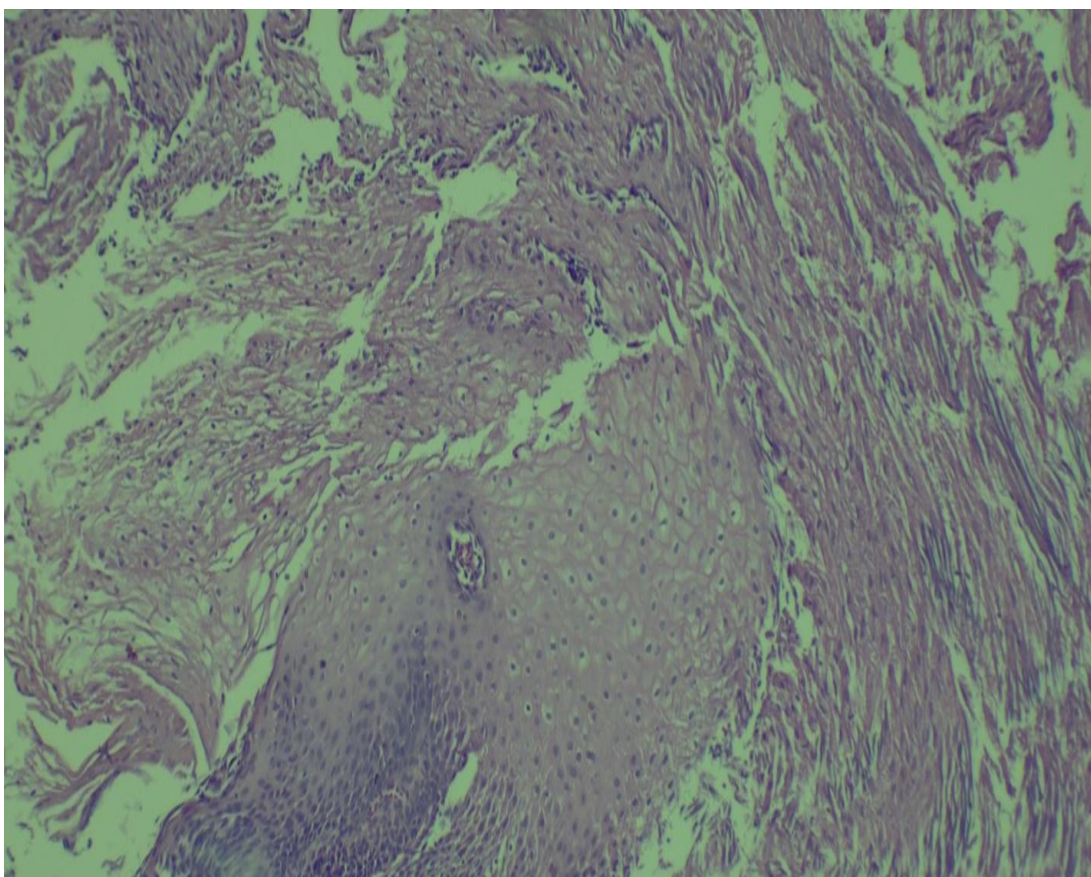


Рис. 4.2.1 Стан після аргноплазменної коагуляції. Біоптат взятий безпосередньо з посткоагуляційного струпу відразу після процедури. Корекція кардіоезофагеального переходу не виконувалась. Збарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Оцінка ефективності запропонованого методу лікування проводилась через 1 місяць. Морфологічна картина в гістологічному препараті (рис. 4.2.2) була представлена фрагментами слизової оболонки стравоходу, вистилаючий епітелій якого в стані проліферації, більш вираженої в базальних відділах. Стратифікація вогнищево порушена. В підслизовому шарі грануляційна тканина з великою кількістю тонкостінних судин та вогнищами лімфоїдної інфільтрації.

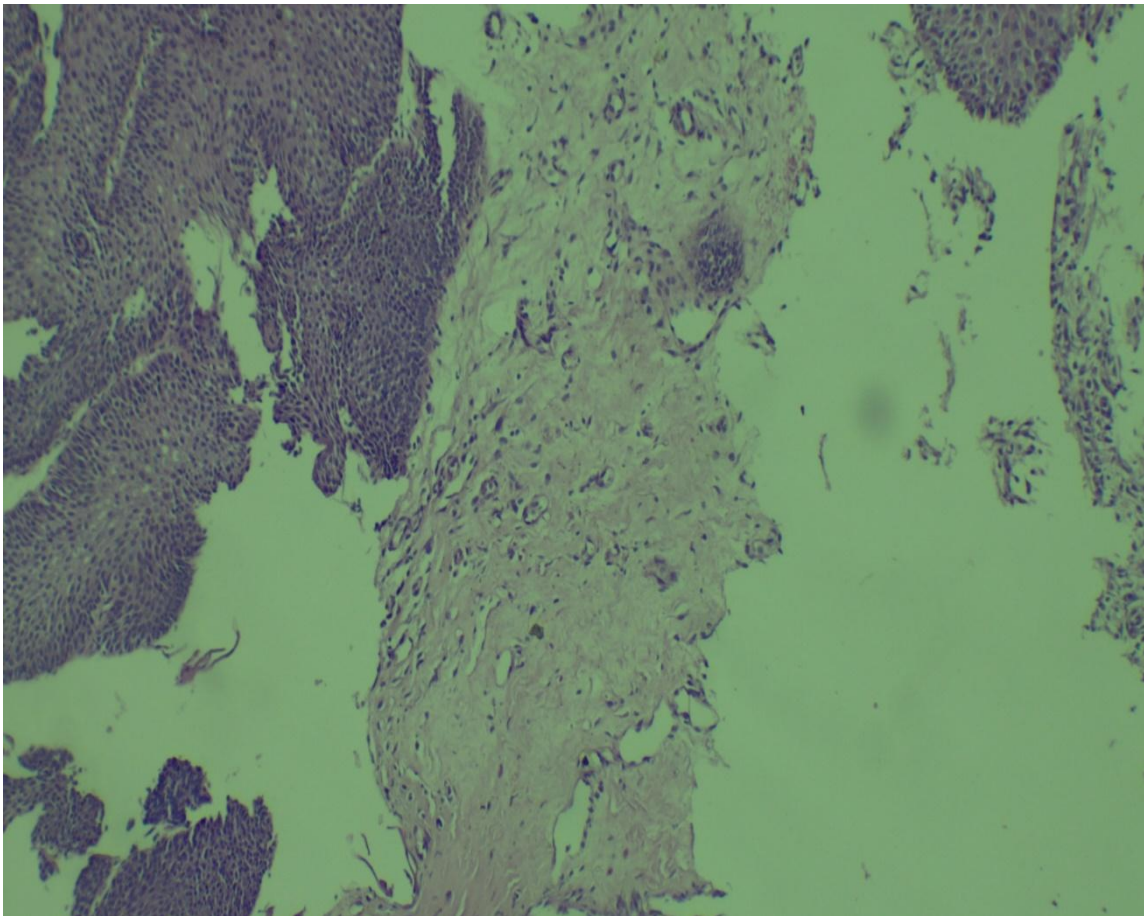


Рис. 4.2.2 Стан після аргонплазменної коагуляції. Біоптат взятий через 1 місяць з місця де раніше проводилась коагуляція (з зон рубцювання). Корекція кардіоезофагеального переходу не виконувалась. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

#### **4.3. Морфологічна характеристика при високочастотному зварюванні живих тканин, як первинного етапу лікування**

Високочастотне зварювання живих тканин виконувалось при нашому дослідженні як первинним етапом (послідовність: ВЧЗЖТ + антирефлюксна операція), так і вторинним (антирефлюксна операція + ВЧЗЖТ). При первинному етапі зварювання в дослідному біоптаті (рис. 4.3.1) матеріал представлено фрагментами слизової оболонки стравоходу вистеланого багатошаровим плоским епітелієм з незначними ділянками паракератозу. По периферії препарату присутні незначні вогнища некрозів. Запальна інфільтрація слабо виражена, глибоко в підслизовий шар не заходить. В підслизовому шарі відмічається помірний набряк.

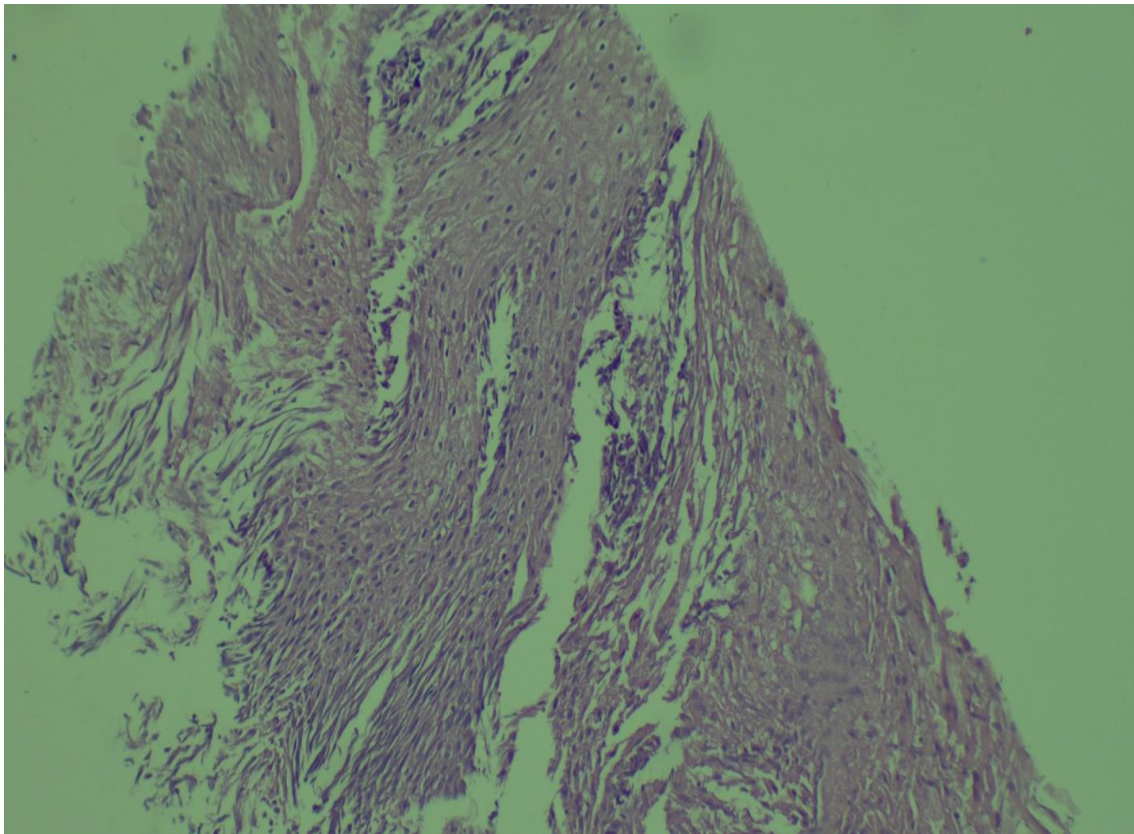


Рис. 4.3.1 Стан після високочастотного зварювання живих тканин. Біоптат взятий безпосередньо з місця абляції, відразу після процедури. Корекція кардіоезофагеального переходу не виконувалась. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Оцінка ефективності даного методу абляції здійснювалась контрольною біопсією через 1 місяць. В даному випадку (рис. 4.3.2) гістологічний матеріал представлений фрагментом слизової оболонки



стравоходу, вистилаючий епітелій якого з вогнищами паракератозу, помірною проліферативною активністю в базальному шарі. В підслизовому шарі відмічається ангіоматоз, незначний набряк. В нижній частині препарату ділянки м'язового шару звичайного гістологічного вигляду. Запальна інфільтрація відсутня.

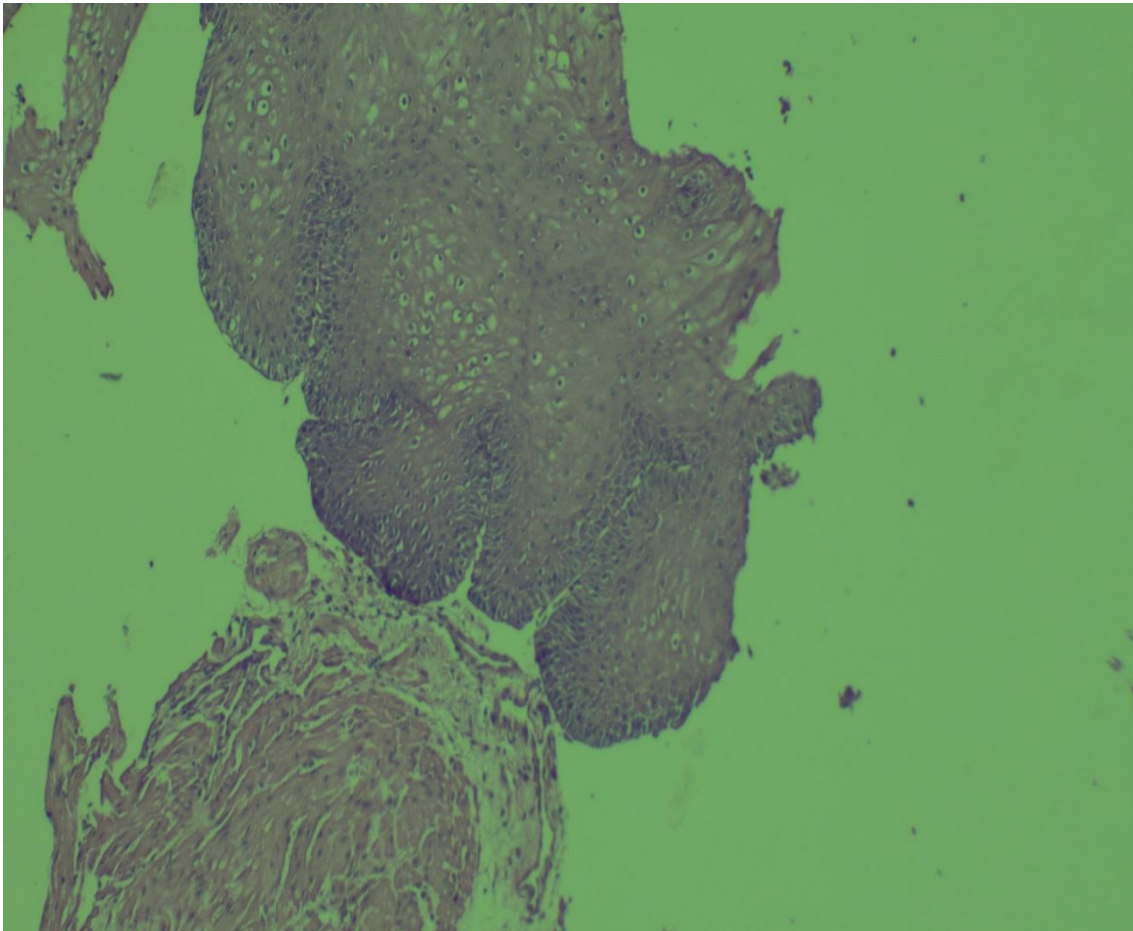


Рис. 4.3.2 Стан після високочастотного зварювання живих тканин. Біоптат взятий через 1 місяць з місця де раніше проводилась абляція. Корекція кардіоезофагеального переходу не виконувалась. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Таким чином, високочастотне зварювання живих тканин являється більш ефективним методом абляції, в порівнянні із АПК, адже сприяє швидкій регенерації тканин та відсутністю запальної інфільтрації через 1 місяць.

#### 4.4. Морфологічна характеристика при АПК, як вторинного етапу лікування

Вплив кислотного вмісту на слизову стравоходу вимагав проведення антирефлюксного оперативного втручання. Первинним етапом було виконано антирефлюксна операція – фундоплікація та крурорафія по Ніссену. До виконання вторинного етапу абляції можна було приступити лише через 1 місяць від корекції кардіоезофагального переходу. Як і попередньо, використовувалось два види енергії. При абляції з використанням АПК, як вторинного етапу ми спостеріагли в гістологічному препараті (рис. 4.4.1) фрагменти слизової стравоходу з вогнищевими некрозами в поверхневому шарі. В підлеглих тканинах відмічається виражений набряк з вогнищевими запальними інфільтратами.

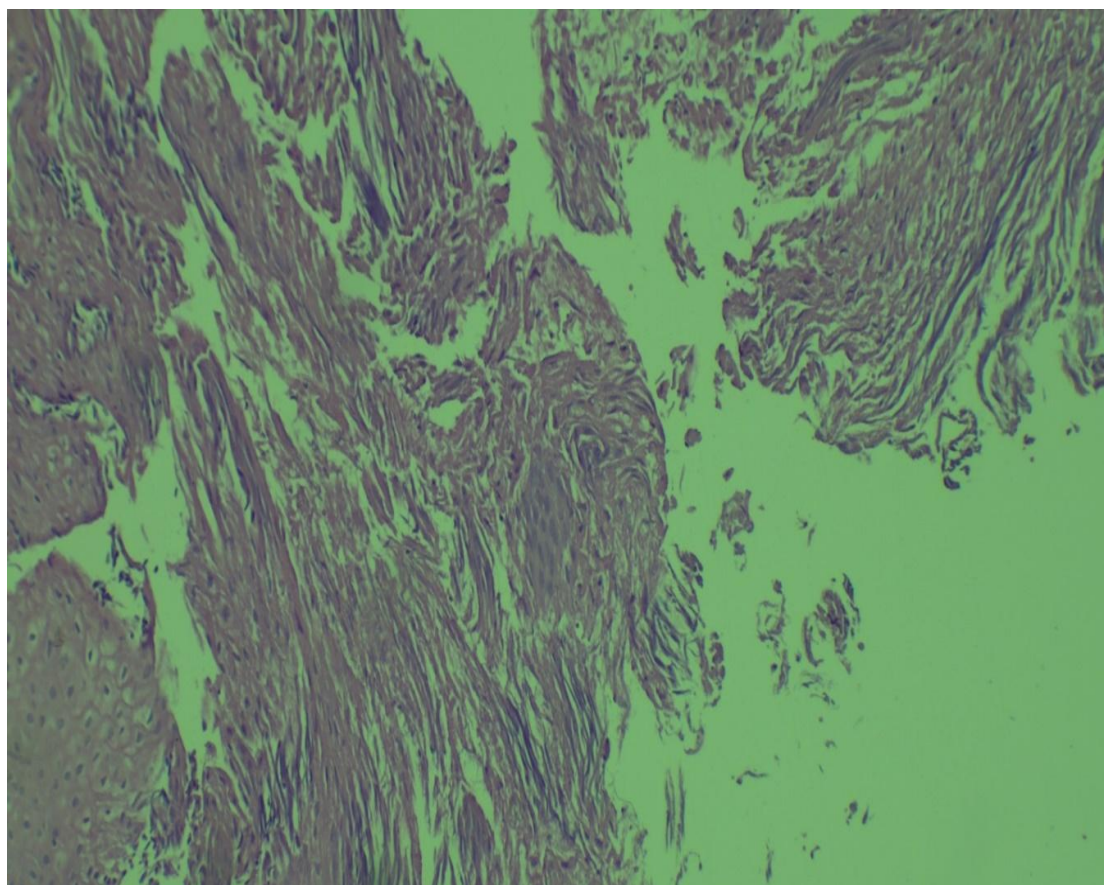


Рис. 4.4.1. Стан після аргоноплазменної коагуляції. Біоптат взятий безпосередньо з посткоагуляційного струпу відразу після процедури.

Корекція кардіоезофагеального переходу виконувалась на першому етапі, 1 місяць тому. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Ефективність проведеного комплексного лікування оцінювали через 1 місяць після виконаної АПК. Так, в препараті (рис. 4.4.2), в основному, представлені фрагменти слизової оболонки стравоходу, покривний епітелій з паракератозом. В підслизовому шарі обширні вогнища грануляційної тканини. Виражений набряк підслизового шару з помірною запальною інфільтрацією.

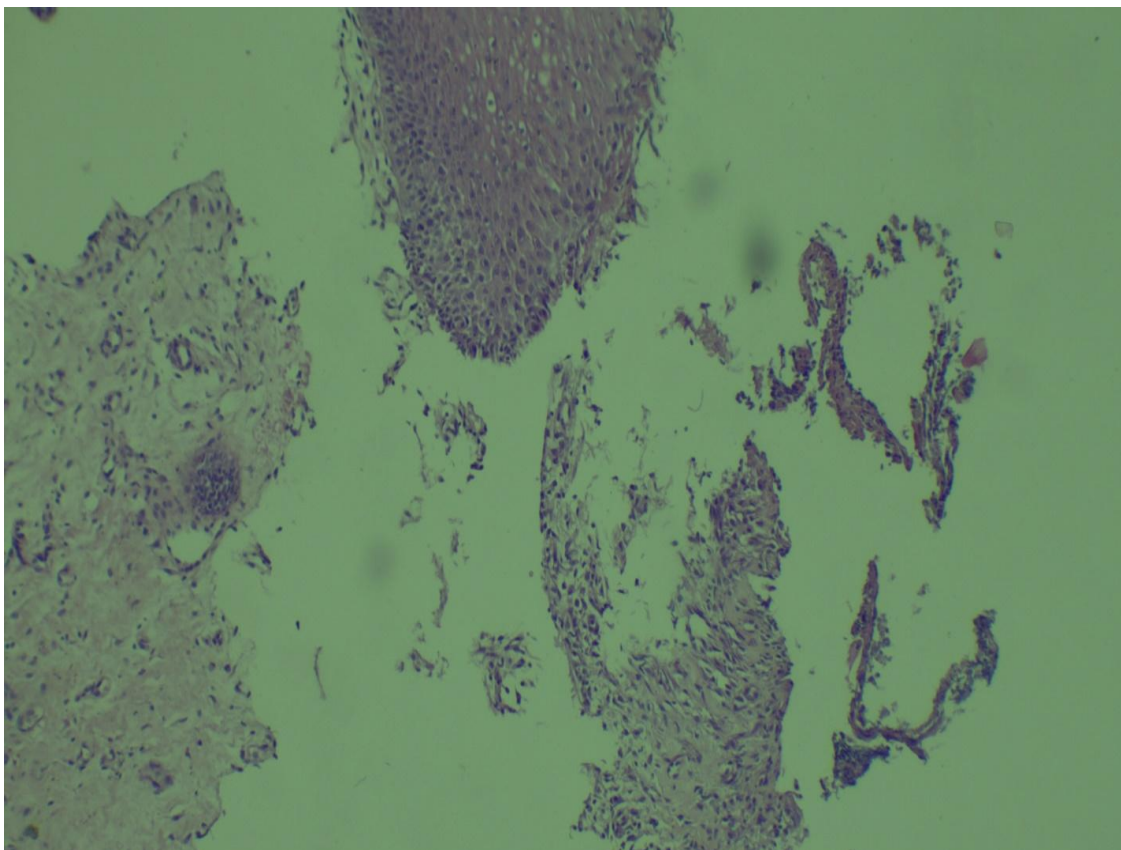


Рис. 4.4.2. Стан після ароноплазменної коагуляції. Біоптат взятий через 1 місяць з місця де раніше проводилась коагуляція (з зон рубцювання). Корекція кардіоезофагеального переходу виконувалась на першому етапі. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

#### 4.5. Морфологічна характеристика при ВЧЗЖТ, як вторинного етапу

Вторинний етап лікування у вигляді абляції ВЧЗЖТ виконувалось, як і попередній різновид енергії, через 1 місяць після корекції кардіоезофагеального переходу (рис. 4.5.1).

В препараті фрагменти слизової оболонки стравоходу покритого багатошаровим плоским епітелієм з ділянками паракератозу. В препараті присутні невеликі вогнища некрозів, запальна інфільтрація слабо виражена, глибоко в підслизовий шар не заходить. В підслизовому шарі відмічається виражений набряк.

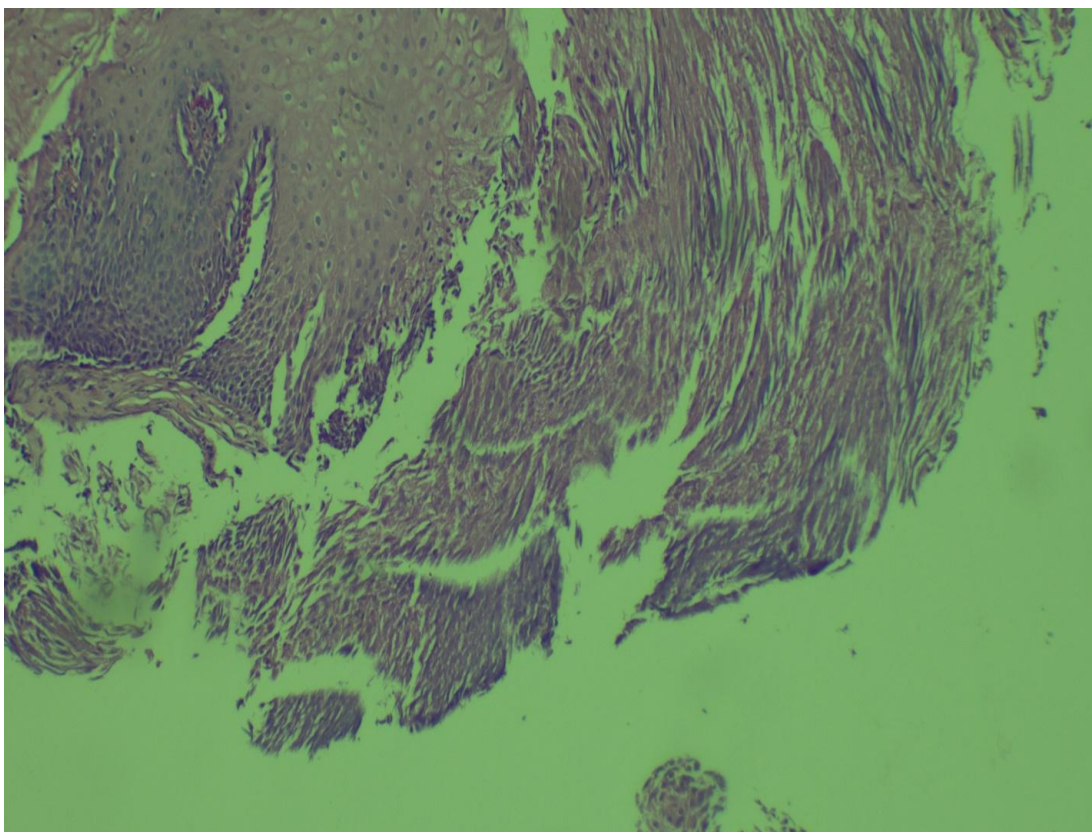


Рис. 4.5.1 Стан після високочастотного зварювання живих тканин. Біоптат взятий безпосередньо з місця абляції, відразу після процедури. Корекція кардіоезофагеального переходу виконувалась на першому етапі, 1 місяць тому. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Репаративні особливості та стан слизової після проведеного оперативного втручання оцінювались через 1 місяць після проведеної абляції.

В препаратах (рис. 4.5.2) представлені фрагменти слизової стравоходу, покривний епітелій якого з вогнищами паракератозу. В підслизовому шарі відмічається виражений набряк, навіть в м'язовому шарі. Запальна інфільтрація відсутня.

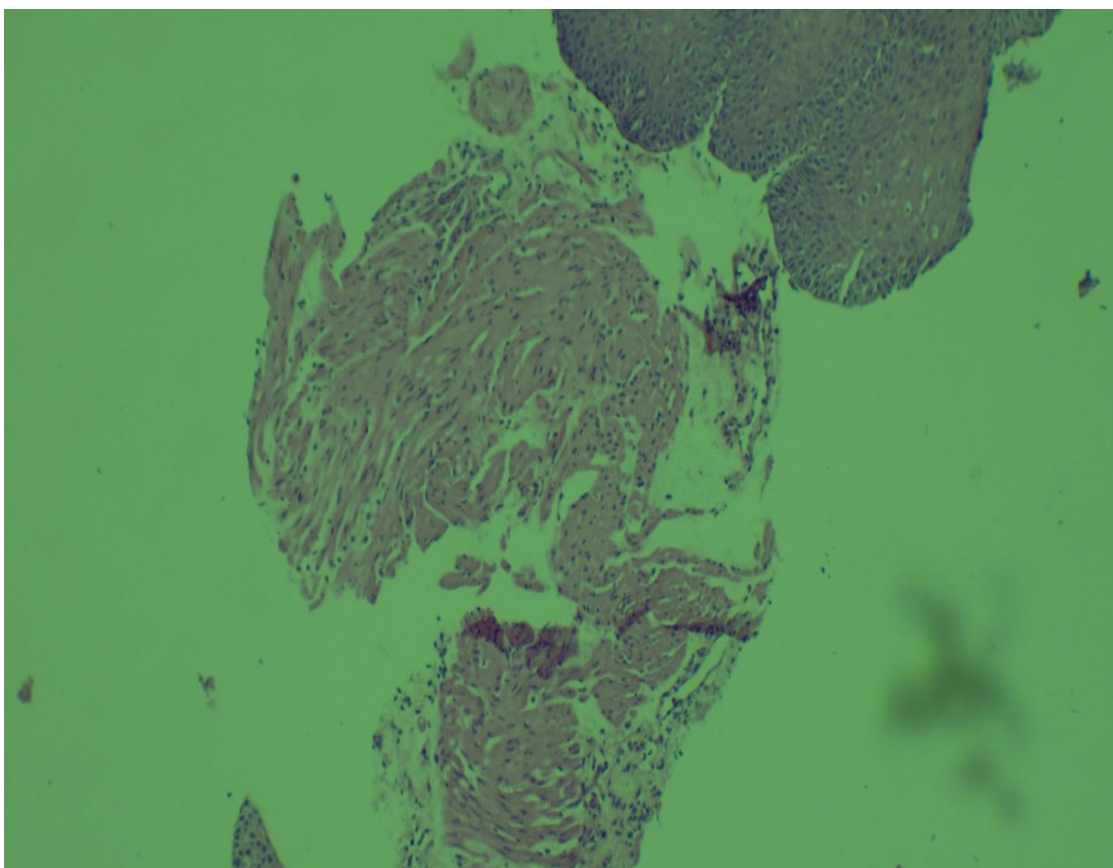


Рис. 4.5.2 Стан після високочастотного зварювання живих тканин. Біоптат взятий через 1 місяць з місця де раніше проводилась абляція. Корекція кардіоезофагального переходу виконувалась на першому етапі. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x 10.

Таким чином, співставляючи отримані результати морфологічної картини, можна стверджувати, що найбільш оптимальним варіантом послідовності лікування та використання різновиду енергії є «ВЧЗЖТ+антирефлюксна операція». Тому, що відразу після процедури явища паракератозу та вогнища некрозів при ВЧЗЖТ виражені незначно, а запальна інфільтрація виражена слабо та глибоко в підслизовий шар не заходить, внаслідок цього спостерігається мінімальний підслизовий набряк. Тоді як відразу після АПК картина виглядає значно гірше, що проявляється обширними полями некрозів, які йдуть глибоко в підслизовий шар, а також вираженою запальною інфільтрацією та набряком підслизового шару. При оцінці препаратів після ВЧЗЖТ через 1 місяць після процедури відмічається відновлення нормального багат шарового плоского епітелію з мінімальним набряком та відсутньою запальною інфільтрацією. Тоді як після АПК відмічається значна кількість грануляційної тканини та виражена лімфоцитарна інфільтрація, що говорить про масивне формування рубцевої тканини і як наслідку стенозу. Антирефлюксне оперативне втручання, як первинний етап, не розглядається тому що після його значно підсилюється підслизовий набряк та набряк у м'язовому шарі не залежно від вибору методу вторинного етапу лікування.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Tyselskyi VV, Poylin VY, Kebkalo AB.: Biological welding – novel technique in the treatment of esophageal metaplasia. *Pol Przegl Chir* 2020;93(5):61-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1176.

2. Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Гордовський ВА, Кебкало АБ. Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу. *Клін. хірургія*. 2020;87(5-6):9-12. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.09.

3. Tyselskyi V, Poylin V, Tkachuk O, Kebkalo A. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus. *Pol Przegl Chir.* 2021 May 14;93(5):34-38. doi: 10.5604/01.3001.0014.8863.1-5.

4. Тисельський ВВ, Кебкало АБ.: Корекція кардіоезофагального переходу як етап лікування після ендоскопічного зварювання метаплазії стравоходу. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* 2021, Т25, №2:296-300. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-19).

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 5.1. Оцінка віддалених результатів лікування в І групі дослідження

Середній період спостереження за групою склав  $24 \pm 2$  міс.

Після закінчення курсу лікування хворому виконувалась ВГДС через 1,6,12,24 міс.

Через 24 міс (табл. 5.1) у 3 (13,0 %) хворих з групи І А зафіксовано анатомічні рецидиви ГСОД без рефлюкс-езофагіту, а у 4 (17,39 %) хворих функціональний рецидив з рефлюкс-езофагітом С (за Лос-Анджелес) – виконані ревізійні антирефлюксні операції.

Таблиця 5.1

#### Віддалені ускладнення після двох етапів лікування в І групі

Ускладнення	І А (АПК) 23		І Б (ВЧЗЖТ) 24		$\chi^2$	Р
	n	%	n	%		
Анатомічний рецидив	3	13,0	1	4,16	0.348	$p > 0,05$
Функціональний рецидив	4	17,39	0	0	0,049	$p < 0,05$
Рецидив тонкокишкової метаплазії з легкою дисплазією	2	8,7	1	4,16	0.609	$p > 0,05$
Рецидив метаплазії з важкою дисплазією	4	17,39	0	0	0,049	$p < 0,05$
Разом	13	56,5	2	8,32	0.0005	$p < 0,05$

В групі І Б через 24 міс. у 1 ( 4,16 %) хворого виявлено анатомічний рецидив з рефлюкс –езофагітом А ст. – назначена медикаментозна терапія.

Також в групі І А відмічено у 2 хворих (8,7 %) рецидив тонкокишкової метаплазії з легкою дисплазією – вирішено спостерігати і назначено ІІІ



курсом на 14 днів. У 4 хворі ( 17,39 %) з метаплазією та важкою дисплазією C0M2 – виконано повторна абляція АПК (рис. 5.1.1).

В групі І Б у 1 хворого ( 4,16 %) зафіксовано тонкокишкову метаплазію з легкою дисплазією - спостереження в динаміці та прийом ІПП 14 днів.

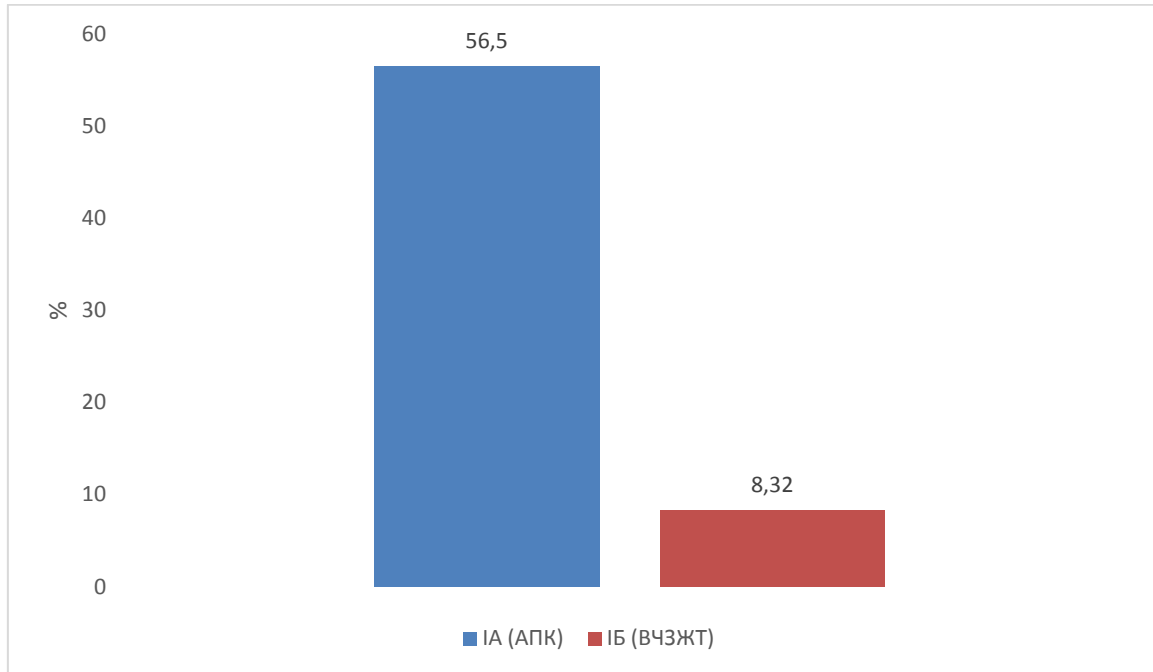


Рис. 5.1.1 Оцінка віддалених результатів лікування в І групі.

## **5.2. Оцінка віддалених результатів лікування в ІІ групі дослідження**

При огляді хворих через 12 і 24 міс у 1 хворого з групи ІІ А (5,0 %) діагностовано аденокарциному (G1) стравоходу.

Також в цій групі діагностовано 2 анатомічні рецидиви (10,0 %), 6 рубцевих стриктур (30,0 %) в стадії субкомпенсації, що потребували 3х сеансів балонної дилатації, а також 4 функціональні рецидиви (20,0 %) з метаплазією важкого ступеня C0M2 (4,3 %).

Таблиця 5.2

## Віддалені ускладнення після двох етапів лікування в II групі

Ускладнення	II А		II Б		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Анатомічний рецидив	2	10,0	2	9,1		p>0,05
Рецидив метаплазії з легкою дисплазією	0	0,0	3	13,6	0.23345	p>0,05
Рубцева стриктура	6	30,0	2	9	0.12298	p>0,05
Аденокарцинома	1	5,0	0	0	0.47619	p>0,05
Функціональний рецидив з метаплазією	4	20,0	1	4,5	0.17448	p>0,05
Разом	13	<b>65,0</b>	8	<b>36,2</b>	0.07542	p>0,05

В групі II Б (рис. 5.2.1) зафіксовано 2 анатомічні рецидиви (9,1 %) – медикаментозна корекція, 2 рубцеві стриктури з балонною дилатацією – 2 сеанси (9 %), а також 3 рецидиви метаплазії з легкою дисплазією (13,6 %) – спостереження в динаміці. В цій групі виявлено 1 функціональний рецидив з метаплазією (4,5 %).

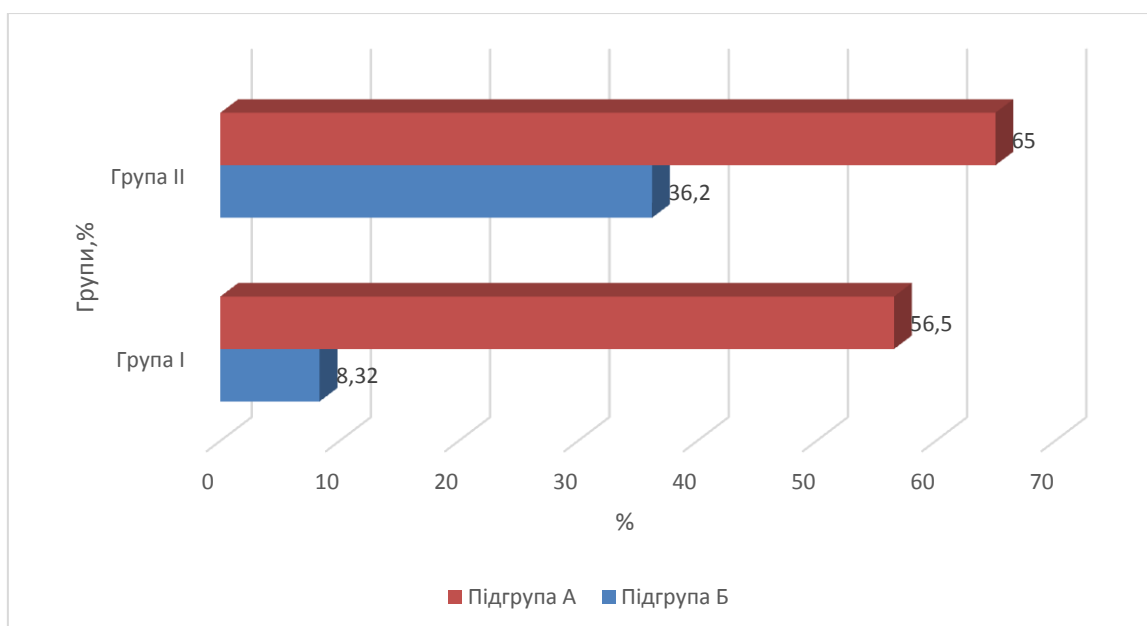


Рис. 5.2.1 Оцінка відділених результатів лікування після АПК та ВЧЗЖТ.

### **5.3. Порівняння отриманих результатів лікування після АПК та ВЧЗЖТ в двох групах**

Використання біологічного зварювання є безпечним та ефективним методом при лікуванні стравоходу Барретта, що показує співставно гарні результати в порівнянні з такими новітніми методами лікування як АПК, РЧА та інші, а місцями і значно кращі. Завдяки даному методу значно скорочується час виконання самих оперативних втручань, зменшується запальний процес поза стінками стравоходу, кількість рубцевих стриктур та рецидивів метаплазії, набагато швидше нормалізується якість життя хворих, зменшується кількість днів, проведених хворим в стаціонарі. Також значно скорочується весь термін лікування, що в кінцевому етапі значно знижує фінансові витрати хворого та на державному рівні в цілому.

Із дослідження було виключено:

З групи I А: одна людина через 6 міс (не захотів більше обстежуватись, так як його нічого не турбувало).

З групи I Б: одна людина через 12 міс (не захотів більше обстежуватись, так як його нічого не турбувало).

З групи II А: через 12 міс діагностовано адеокарциному 1 пацієнту.

З групи II Б: не було.

Ранні ускладнення після ВЧЗЖТ були зареєстровані як в I Б групі, так і в II Б. Серед I Б групи (табл. 5.3) ускладнення було виявлено в 2-х осіб, тоді як в II Б – у 8-ми осіб ( $p < 0.05$ ,  $\alpha = 0.05$ )

Таблиця 5.3

## Ранні ускладнення після ВЧЗЖТ в групі І Б та ІІ Б

	І Б		ІІ Б		$\chi^2$	Р
	п	%	п	%		
Ускладнення після ВЧЗЖТ	2	8,33	8	36,4	0.03228	p<0,05

Виконуючи оцінку відділених результатів після ВЧЗЖТ в І та ІІ групах, слід зазначити, що при виконанні першим етапом ендоскопічної абляції мали кращі результати (2 (4,26%) пацієнти), в порівнянні із ускладненнями у 8 (19,1%) хворих при виконанні ендоскопічної абляції, як вторинного етапу лікування ( $\chi^2 = 0,04178$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 5.3.1).

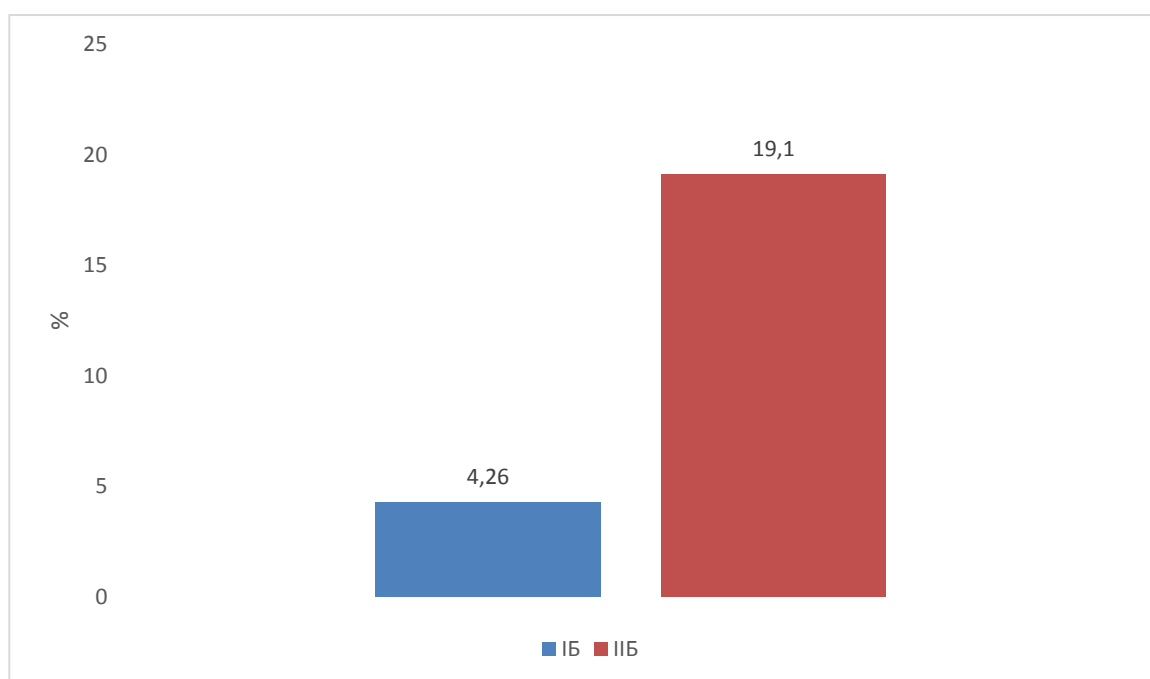


Рис. 5.3.1 Віддалені ускладнення після ВЧЗЖТ в І та ІІ групах.

Таким чином, враховуючи отримані вище результати видно значне превалювання ВЧЗЖТ над АПК, що є співставно з іншими дослідженнями. Виходячи з наших розрахунків найбільш оптимальним є така послідовність

дій при лікуванні хворих з комбінованою патологією (стравохід Барретта + ГСОД): ВЧЗЖТ, а потім крурорафія та фундоплікація по Ніссену.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Tyselskyi V, Poylin V, Tkachuk O, Kebkalo A. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus. *Pol Przegl Chir.* 2021 May 14;93(5):34-38. doi: 10.5604/01.3001.0014.8863.1-5.

2. Тисельський ВВ, Кебкало АБ.: Корекція кардіоезофагального переходу як етап лікування після ендоскопічного зварювання метаплазії стравоходу. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* 2021, Т25, №2:296-300. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-19).

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні десятиліття в Україні зросла кількість виявлених випадків стравоходу Барретта. Актуальність цієї проблеми полягає в тому, що вірогідність виникнення залозистого раку у пацієнтів з циліндричноклітинною метаплазією складає 0,5-0,8 % на рік або 5-8 % протягом життя. Розповсюдженість метаплазії стравоходу у жителів Європи, за різними даними, коливається від 2 до 5 %. У той же час, при наявності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з грижею стравохідного отвору діафрагми або без неї, циліндроклітинна метаплазія слизової оболонки діагностується в 10-15 % пацієнтів. Хвороба вражає частіше всього людей працездатного віку (20-50 років) та має важкі симптоми (дисфагія, печія, втрата апетиту, загруднинні болі) та ускладнення (кровотечі, езофагіт, рак стравоходу, пневмонії, бронхіти та інші). Саме тому захворювання є важливою соціально-медичною проблемою сьогодення.

Лікування хворих з СБ направлено на усунення симптомів ГЕРХ та зниження ризику розвитку аденокарциноми. Проте, стандарти лікування СБ не розроблені. Наявні дані про можливість зворотнього розвитку осередків метаплазії при проведенні консервативної терапії суперечливі.

В останні роки зріс інтерес до ендоскопічних методів лікування СБ, що передбачає відновлення нормального епітелію стравоходу шляхом контрольованої деструкції епітелію Барретта та його реепітелізації в умовах кислотосупресії. Незважаючи на широкий спектр фармакологічних препаратів, медикаментозна терапія при даній комбінації захворювань має лише допоміжний характер при комплексному лікуванні. Тому, питання щодо найбільш ефективного способу лікування СБ залишається відкритим.

В даному дослідженні нами було проаналізовано та досліджено дві методики абляції метаплазованої слизової стравоходу (АПК та ВЧЗЖТ), а

також обґрунтовано поетапність виконання абляції та корекції кардіоезофагеального переходу.

Представлене дослідження було проведено на базі Київської обласної клінічної лікарні. З 2015 по 2021 роки проконсультовано 160 пацієнтів з наявністю комбінації ГСОД з різними типами метаплазій нижньої третини стравоходу.

Відібрано 89 хворих у яких було діагностовано тонкокишкову метаплазію з коротким сегментом С1-3М2-4 (за Пражською класифікацією) та важкою дисплазією без вузлуотворення з ГСОД І типу (аксіальні кили) малого та середнього діаметру (площа СОД до 20 см<sup>2</sup>). Переважали чоловіки 56, жінок 33. Середній вік хворих становив 55±7 років. У 60 % індекс маси тіла (ІМТ) був більше норми і становив 28±3.

Виділена група хворих була рандомізована за віком, статтю, ІМТ, розмірами СОД, супутніми патологіями, а також за часом виникнення симптомів (печія, дискомфорт за грудниною, кашель, дисфагія та інші).

Для виконання задач дисертаційної роботи виділено наступні групи хворих: І група дослідження із 47 пацієнтів, в якій виконувалось першим етапом ендоскопічна абляція, а вторинно корекційне антирефлюксне оперативне втручання. ІІ група складала 42 пацієнта, яким первинно виконано оперативне втручання, а в подальшому корекція ураженої слизової стравоходу Барретта.

Вивчали в ході лікування глибину ураження товщі слизової. Також визначали наявність запальних клітин та грануляційної тканини і набряку шляхом вивчення морфології біоптатів. Також оцінювали набряк в товщі стінки стравоходу після корекції кардіоезофагеального переходу шляхом виконання ендо-УЗД.

Накопичення, коригування, систематизація інформації і візуалізація отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Статистичний аналіз досліджуваних показників

проводився за допомогою системи «STATISTICA 10 for Windows» (розробник - StatSoft.Inc). Номінальні дані описувалися із зазначенням абсолютних значень і процентних часток. Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона, що дозволяє оцінити значущість відмінностей між фактичною кількістю випадків або якісних характеристик вибірки, що потрапляють в кожну категорію, і теоретичною кількістю, яку можна очікувати в досліджуваних групах. Отримане значення точного критерію Фішера  $p > 0,05$  свідчило про відсутність статистично значущих відмінностей, а значення  $p < 0,05$  - про їхню наявність. Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу, для цього використовувався критерій Шапіро-Уїлка ( $n < 50$ ). Також розраховувалося значення критерію  $\chi^2$ .

Візуально та за даними Ендо-УЗД нормальна пошарова будова стінки стравоходу відмічалась на  $115 \pm 4$  день, а в той час у хворих з групи І Б, якій провели ВЧЗЖТ, цей показник становив  $53 \pm 7$  днів, відповідно. Це в свою чергу дало можливість хворим з групи І Б раніше прийти до можливості виконання антирефлюксної операції (крурорафія з фундоплікацією по Ніссену з короткою та м'якою манджетою).

Тривалість абляції в групі І А становила:  $20 \pm 7$  хв, а в І Б групі  $13 \pm 3$  хв (за рахунок більшої площі електроду при ВЧЗЖТ, а також завдяки бездимності процедури та відсутності посткоагуляційного струпу).

Також у хворих з групи І А після першого етапу лікування відмічались наступні ускладнення: у 4 хворих (17,39 %) відмічено залишкові вогнища метаплазії, що в свою чергу вимагало додаткового сеансу абляції, що і було зроблено і відстрочило можливість виконання другого етапу лікування. У 4 хворих (17,39 %) відмічалось стенозування за рахунок вираженого набряку. У 2 хворих (50 %) ситуація розрішилась за допомогою перорального прийому протизапальних препаратів та ІПП. У 2 інших (50 %) ситуація вимагала одного сеансу балонної дилатації, після чого їх стан нормалізувався і хворі перейшли до другого етапу лікування. Також в цій групі спостерігалось у 4х



хворих (17,39%) явища за груднинного болю, що був купований шляхом прийому ІПП.

В групі І Б після першого етапу лікування відмічалось у 2х хворих (8,33%) незначні явища за груднинного болю, що були куповані шляхом прийому прокінетиків, ІПП та НПЗП.

Після проведення першого етапу оперативного втручання другим етапом було виконання антирефлюксного оперативного втручання, а саме проведення фундоплікації по Ніссену та крурорафія.

В І А групі тривалість другого етапу лікування була на 35 хвилин довшою, що було обумовлено зниженням ригідності тканин та вираженими явищами периезофагіту після проведення АПК ( $p=0,013165$ ;  $\alpha=0,05$ ).

Як після першого, так і після другого етапів лікування було зареєстровано ряд ускладнень. У 10 пацієнтів ознаки дисфагії минули самостійно. Серед них було 7 (30,4%) осіб, яким першим етапом було проведено АПК. Також у 10 пацієнтів дисфагія вимагала медикаментозного лікування. При цьому зареєстрована статистично значима різниця між двома порівнюваними групами, так як було 8 (34,78 %) осіб в І А групі, в порівнянні з 2 (8,3 %) пацієнтами І Б групою ( $\chi^2=0,03633$ ;  $p<0,05$ ).

Сумарно кількість ускладнень в І А групі діагностована у 18 хворих (78,26%), а в групі порівняння – 5 (20,7%).

Загалом у хворих з групи І А сумарний час, витрачений на весь цикл лікування склав  $145\pm 7$  днів, тоді як в групі І Б становив  $86\pm 6$  днів ( $p<0,05$ ).

Групи ІІ А та ІІ Б після проведеної крурорафії та фундоплікації по Ніссену на першому етапі, приступили до другого етапу лікування однаково: на  $30\pm 3$  день, так як відбулась нормалізація стану слизової під час виконання контрольної ВГДС та ендо-УЗД. Значущих ранніх інтра чи п\о ускладнень не було.

У групі ІІ А було виконано АПК: час збільшився в порівнянні з групою І А і становив  $25\pm 7$  хв., а в групі ІІ Б було виконано ВЧЗЖТ і час

становив  $20 \pm 3$  хв., в порівнянні з I Б ( $p > 0,05$ ). Дане зростання часу процедури можливо пояснити тим, що відмічалась циркулярна фундоплікаційна манджета, яка утруднювала огляд кардіоезофагеального переходу і відповідно саму процедуру зварювання та коагуляцію відповідно.

У хворих з групи II А, після другого етапу лікування, нормалізація стану слизової відбулась незначно швидше ніж в I А:  $107 \pm 2$  дні, в порівнянні з  $115 \pm 4$  дні відповідно, достовірність різниці не було знайдено ( $p > 0,05$ ). У хворих з групи II Б, після другого етапу лікування, нормалізація стану слизової відбулась також незначно швидше ніж в I Б:  $43 \pm 8$  днів, в порівнянні з  $53 \pm 7$  днів ( $p > 0,05$ ). Дана позитивна динаміка пояснювалась тим, що на цей момент вже був відсутній шлунково-стравохідний рефлюкс.

Відмічені наступні ускладнення після такої етапності. В групі II А після першого етапу лікування у 2 хворих (10 %) відмічалась незначна дисфагія, яка була купована шляхом корекції дієти, а у 1го хворого (5%) відмічались явища дисфагії, що потребували призначення спазмолітичних препаратів. В групі II Б склалась подібна ситуація: у 2 хворих (9,1 %) – дисфагія, що купувалась корекцією дієти, а у 2 хворих (9,1 %) – шляхом призначення спазмолітичних препаратів. Дана ситуація пояснюється тим, що відмічалось звуження кардіоезофагеального переходу за рахунок циркулярної фундоплікаційної манджети, а також через наявність потовщеної метаплазованої слизової оболонки стравоходу.

Тривалість операцій в групі II А і II Б достовірно не відрізнялась і склала  $115 \pm 15$  хв. у II А, і  $110 \pm 16$  хв. у II Б відповідно ( $p > 0,05$ ).

У групі II А після другого етапу лікування відмічались наступні ускладнення: після сеансу АПК у 6 хворих (30 %) відмітили виражені прояви дисфагії за рахунок явищ стенозування просвіту стравоходу через виражений набряк слизової. У 4 хворих (66,7 %) дана симптоматика була купована шляхом внутрішньовенного введення протизапальних та спазмолітичних засобів та ІПП, а у 1 хворого (16,7 %) була проведена внутрішньовенна терапія та один сеанс балонної дилатації, а у 1 хворого (16,7 %) –

внутрішньовенна терапія та 2 сеанси балонної дилатації. У групі II Б у 2 хворих (9 %) спостерігались незначні прояви дисфагії, які були куповані пероральним прийомом ІПП та спазмолітичних засобів. В групі II А у 8 хворих (40 %) відмічені залишкові зони метаплазії, що потребували додаткового першого сеансу абляції шляхом АПК, а в групі II Б у 2 хворих (9 %). Загрудинний біль відмічено в II А групі у 3 (15 %), а в групі II Б – у 4 (18 %) хворих, відповідно.

Сумарна кількість ускладнень після другого етапу лікування в II А групі становила 75 %, а у II Б – 36 %, відповідно. Сумарна тривалість лікування у хворих з групи II А становила  $137 \pm 5$  днів, що достовірно у 1,88 разів довша ніж у групі в II Б  $73 \pm 8$  днів ( $p < 0,05$ ).

Через 24 міс у 3 (13,0 %) хворих з групи I А зафіксовано анатомічні рецидиви ГСОД без рефлюкс-езофагіту, а у 4 (17,39 %) хворих функціональний рецидив з рефлюкс-езофагітом С (за Лос-Анджелес) – виконані ревізійні антирефлюксні операції. В групі I Б через 24 міс. у 1 (4,16 %) хворого виявлено анатомічний рецидив з рефлюкс –езофагітом А ст. – назначена медикаментозна терапія.

Також в групі I А відмічено у 2 хворих (8,7 %) рецидив тонкокишкової метаплазії з легкою дисплазією – вирішено спостерігати і назначено ІПП курсом на 14 днів. У 4 хворої (17,39 %) з метаплазією та важкою дисплазією С0М2 – виконано повторна абляція АПК.

В групі I Б у 1 хворого (4,16 %) зафіксовано тонкокишкову метаплазію з легкою дисплазією - спостереження в динаміці та прийом ІПП 14 днів.

При огляді хворих через 12 і 24 міс у 1 хворого з групи II А (5,0 %) діагностовано аденокарциному (G1) стравоходу.

Також в цій групі діагностовано 2 анатомічні рецидиви (10,0 %), 6 рубцевих стриктур (30,0 %) в стадії субкомпенсації, що потребували 3х сеансів балонної дилатації, а також 4 функціональні рецидиви (20,0 %) з метаплазією важкого ступеня С0М2 (4,3 %). Ці результати є співставними з даними, які отримані американською асоціацією гастроентерологів [209].

В групі II Б зафіксовано 2 анатомічні рецидиви (9,1 %) – медикаментозна корекція, 2 рубцеві стриктури з балонною дилатацією – 2 сеанси (9 %), а також 3 рецидиви метаплазії з легкою дисплазією (13,6 %) – спостереження в динаміці. В цій групі виявлено 1 функціональний рецидив з метаплазією (4,5 %).

Виконуючи оцінку відділених результатів після ВЧЗЖТ в I та II групах, слід зазначити, що при виконанні першим етапом ендоскопічної абляції мали кращі результати (2 (4,26%) пацієнти), в порівнянні із ускладненнями у 8 (19,1%) хворих при виконанні ендоскопічної абляції, як вторинного етапу лікування ( $\chi^2=0,04178$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи результати морфологічної картини, можна стверджувати, що найбільш оптимальним варіантом лікування та використання різновиду енергії є ВЧЗЖТ. Тому, що відразу після процедури явища паракератозу та вогнища некрозів при ВЧЗЖТ виражені незначно, а запальна інфільтрація виражена слабо та глибоко в підслизовий шар не заходить, внаслідок цього спостерігається мінімальний підслизовий набряк. Тоді як відразу після АПК картина виглядає значно гірше, що проявляється обширними полями некрозів, які йдуть глибоко в підслизовий шар, а також вираженою запальною інфільтрацією та набряком підслизового шару. При оцінці препаратів після ВЧЗЖТ через 1 місяць після процедури відмічається відновлення нормального багат шарового плоского епітелію з мінімальним набряком та відсутньою запальною інфільтрацією. Тоді як після АПК відмічається значна кількість грануляційної тканини та виражена лімфоцитарна інфільтрація, що говорить про масивне формування рубцевої тканини. Антирефлюксне оперативне втручання, як первинний етап, не розглядається тому що після його значно підсилюється підслизовий набряк та набряк у м'язовому шарі не залежно від вибору методу вторинного етапу лікування.

Таким чином, проведення лікування в два етапи в різній послідовності в двох групах дозволяє нам стверджувати, що виконання ВЧЗЖТ має кращі результати в порівнянні з АПК.

Використання біологічного зварювання є безпечним та ефективним методом при лікуванні стравоходу Барретта, що показує співставно гарні результати в порівнянні з такими новітніми методами лікування як АПК, РЧА та інші, а місцями і значно кращі. Завдяки даному методу значно скорочується час виконання самих оперативних втручань, зменшується запальний процес поза стінками стравоходу, кількість рубцевих стриктур та рецидивів метаплазії, набагато швидше нормалізується якість життя хворих, зменшується кількість днів, проведених хворим в стаціонарі. Також значно скорочується весь термін лікування, що в кінцевому етапі значно знижує фінансові витрати хворого та на державному рівні в цілому.

Таким чином, враховуючи отримані вище результати видно значне превалювання ВЧЗЖТ над АПК, що є співставно з іншими дослідженнями. Виходячи з наших розрахунків найбільш оптимальним є така послідовність дій при лікуванні хворих з комбінованою патологією (стравохід Барретта + ГСОД): ВЧЗЖТ, а потім крурорафія та фундоплікація по Ніссену.

Представлене нами дослідження, присвячене новій методиці – високочастотному зварюванню для лікування метаплазії стравоходу. ВЧЗЖТ є безпечним й ефективним методом лікування цього захворювання. Дане дослідження демонструє значну перевагу використання цієї техніки над стандартним лікуванням АПК щодо поліпшення і прискорення загоювання та відновлення тканин, а також значно меншого шансу виникнення ускладнень. Як морфологічним, так і гістологічним дослідженням не виявлено глибоких пошкоджень тканин і підтверджено дуже швидке й безболісне одужання. З урахуванням відсутності значних ускладнень, таких як стеноз і рецидив, ВЧЗЖТ є хорошим варіантом для пацієнтів з метаплазією. У запропонованому механізмі для цієї техніки використовується петля

негативного зворотного зв'язку: коли тканина досить зневоднена, зварювання автоматично зупиняється і не відбувається подальше пошкодження тканини. Більш низька температура, необхідна для досягнення бажаних результатів, і майже бездимне виконання процедури полегшують її адаптацію (наявність зворотного зв'язку виключає потребу значного додаткового навчання для визначення тривалості лікування). Відносно низька вартість обладнання та витратних матеріалів може зробити ВЧЗЖТ більш привабливим для ширшого використання, що поліпшить доступ пацієнтів до профілактики раку стравоходу. Серед інших методів лікування стравоходу Барретта РЧА є одним із тих, що найчастіше використовуються в провідних клініках світу. Дослідження показують (Кокранівська робоча група і Орман мета-аналіз, що охоплює 3802 спостереження), що ерадикація за наявності дисплазії відбувається у 86 – 91% пацієнтів, а частота стриктур стравоходу становить 5 – 8% [119]. Однак у нашому регіоні РЧА в даний час мало доступна лише для вузького кола людей через високу вартість її розхідних матеріалів та апаратуру в цілому, тому для цього дослідження можна провести тільки порівняння з АПК. Отримані нами результати застосування АПК узгоджуються з раніше опублікованими результатами, які демонструють частоту повної ерадикації 36 – 100%, частоту рецидивів до 66%, і рекомендацією Американської асоціації гастроентерологів [209]. Основні недоліки нашого дослідження полягають в відносно невеликій кількості пацієнтів та доступності лише коротко- і середньострокових результатів спостереження.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено новий підхід до вирішення актуального наукового завдання: зниження частоти рецидивів і ускладнень при комбінованому малоінвазивному лікуванні метаплазій стравоходу (стравоходу Барретта) у поєднанні з ГСОД шляхом застосування високочастотного зварювання живих тканин та етапності лікування.

1. Морфологічно доведено зменшення лімфоцитарної інфільтрації, відсутність запалення та повна регенерація після проведення високочастотного зварювання живих тканин. Нормалізація стінки стравоходу настає в 2,1 рази швидше, ніж при використанні АПК ( $53 \pm 7$  дня в порівнянні із  $115 \pm 4$  дні).
2. Доведено ефективність послідовності «ВЧЗЖТ+крурорафія та фундоплікація по Ніссену», безпечність ВЧЗЖТ в порівнянні із АПК оцінкою віддіалених результатів, яка виявила в 6,8 разів зменшення пізніх ускладнень.
3. Високочастотне зварювання живих тканин являється більш безпечнішим методом та сприяє отриманню кращих результатів, що зменшує кількість ранніх післяопераційних ускладнень в 6,2 разів (8,33% в порівнянні з 52,17%).
4. Доведено, що первинним етапом при лікуванні метаплазії стравоходу в поєднанні із грижею стравохідного отвору діафрагми необхідно виконувати ВЧЗЖТ, тому що даний метод забезпечує більш ранню регенерацію тканин слизової стравоходу (в 1,6 разів) з мінімальною запальною інфільтрацією і як наслідок рубцевими змінами в порівнянні з АПК ( $86 \pm 6$  дня в порівнянні із  $145 \pm 7$  дні).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct 1;24(4):559-69. doi: 10.5056/jnm18140.
2. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA.* 2020 Dec 22;324(24):2536-47. doi: 10.1001/jama.2020.21360.
3. Бичков МА, Яхницька ММ. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за даними ендоскопічних досліджень. *Здобутки клін. і експерим. медицини.* 2017;(2):38-43.
4. Lee SW, Chang CS. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Apr 30;27(2):176-84. doi: 10.5056/jnm19006.
5. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
6. Souza RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *J Gastroenterol.* 2017 Jul;52(7):767-76. doi: 10.1007/s00535-017-1342-1.
7. Schmidt M, Hackett RJ, Baker AM, McDonald SAC, Quante M, Graham TA. Evolutionary dynamics in Barrett oesophagus: implications for surveillance, risk stratification and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;19(2):95-111. doi: 10.1038/s41575-021-00531-4.
8. Arnold M, Ferlay J, Van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut.* 2020 Sep;69(9):1564-71. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321600.



9. Thrift AP. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;18(6):432-43. doi: 10.1038/s41575-021-00419-3.
10. Roman S, Kahrilas PJ. Mechanisms of Barrett's oesophagus (clinical): LOS dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Feb;29(1):17-28. doi: 10.1016/j.bpg.2014.11.002.
11. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 28;23(28):5051-67. doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5051.
12. Biswas S, Quante M, Leedham S, Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Arch*. 2018 Jan;472(1):43-54. doi: 10.1007/s00428-018-2317-1.
13. Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Feb;29(1):125-38. doi: 10.1016/j.bpg.2015.01.001.
14. Kunzmann AT, Thrift AP, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Turkington RC, et al. External validation of a model to determine risk of progression of Barrett's oesophagus to neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(10):1274-81. doi: 10.1111/apt.15235.
15. Asreah RH, Abdullhameed A. Risk factors of erosive esophagitis and barrett's esophagus in patients with reflux symptoms. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Jun 12;35:75. doi: 10.47176/mjiri.35.75.
16. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: implications for screening and surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021 Jan;31(1):1-26.
17. Калініченко МВ, Драгомирецька НВ, Гуща СГ, Заболотна ІБ, Кульчицька ГІ. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба: поширенність, фактори ризику, нові підходи до відновлювального лікування. *Вісн. морської медицини*. 2019;(1):65-73. doi <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639562>.

18. Dumoulin FL, Hildenbrand R, Oyama T, Steinbrück I. Current trends in endoscopic diagnosis and treatment of early esophageal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 11;13(4):752. doi: 10.3390/cancers13040752.
19. Sharma N, Srivastava S, Kern F, Xian W, Ming T, McKeon F, et al. Endoscopic modalities for the diagnosis of Barrett's oesophagus. *United European Gastroenterol J*. 2016 Dec;4(6):733-40. doi: 10.1177/2050640615619281. Epub 2015 Dec 15.
20. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. 2014 Feb;79(2):211-21. doi: 10.1016/j.gie.2013.09.020.
21. Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc*. 2017 May;85(5):889-903. doi: 10.1016/j.gie.2017.01.007.
22. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 4;3(3):CD004060. doi: 10.1002/14651858.CD004060.pub3.
23. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 Feb;49(2):191-8. doi: 10.1055/s-0042-122140.
24. Lipman G, Haidry RJ. Endoscopic management of Barrett's and early oesophageal neoplasia. *Frontline Gastroenterol*. 2017 Apr;8(2):138-42. doi: 10.1136/flgastro-2016-100763.
25. Tanțău M, Laszlo M, Tanțău A. Barrett's esophagus - state of the art. *Chirurgia*. 2018 Jan-Feb;113(1):46-60. doi: 10.21614/chirurgia.113.1.46.
26. Масленкина КС, Михалева ЛМ. Пищевод Барретта и цилиндроклеточная метаплазия как предраковые состояния пищевода. *Крым. журн. эксперим. и клин. медицины*. 2020;10(3):101.

27. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 27;3:17048. doi: 10.1038/nrdp.2017.48.
28. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2383-96. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31462-9.
29. Peters Y, Al-Kaabi A, Shaheen NJ, Chak A, Blum A, Souza RF, et al.. Barrett oesophagus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 May 23;5(1):35. doi: 10.1038/s41572-019-0086-z.
30. Whiteman DC, Kendall BJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust*. 2016 Oct 3;205(7):317-24. doi: 10.5694/mja16.00796.
31. Mittal SK, Abdo J, Adrien MP, Bayu BA, Kline JR, Sullivan MM, et al.. Current state of prognostication, therapy and prospective innovations for Barrett's-related esophageal adenocarcinoma: a literature review. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Aug;12(4):1197-1214. doi: 10.21037/jgo-21-117.
32. Sharma N, Ho KY. Risk factors for Barrett's oesophagus. *Gastrointest Tumors*. 2016 Oct;3(2):103-8. doi: 10.1159/000445349.
33. Zhang X, Anandasabapathy S, Abrams J, Othman M, Badr HJ. Lifestyle risk factors, quality of life, and intervention preferences of Barrett's esophagus patients: A prospective cohort study. *Glob Adv Health Med*. 2021 Mar 8;10:21649561211001346. doi: 10.1177/21649561211001346.
34. Yang LS, Holt BA, Williams R, Norris R, Tsoi E, Cameron G, et al. Endoscopic features of buried Barrett's mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2021 Jul;94(1):14-21. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.031. 34
35. Михалева ЛМ, Войтковская КС, Федоров ЕД, Бирюков АЕ, Грачева НА, Щеголева НН, и др. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии. *Альм. клин медицины*. 2020;48(2):94-101.

36. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976 Aug 26;295(9):476-80. doi: 10.1056/NEJM197608262950904.
37. Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun;102(6):1154-61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x.
38. Hassall E. Cardia-type mucosa as an esophageal metaplastic condition in children: "Barrett esophagus, intestinal metaplasia-negative?". [corrected]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jul;47(1):102-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ed0d3.
39. El-Serag HB, Pilgrim P, Tatevian N, Medrano M, Kitagawa S, Gilger M. Prevalence and histological features of the gastric cardia-type mucosa in children. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul;53(7):1792-6. doi: 10.1007/s10620-008-0247-5.
40. Zhang L, Sun B, Zhou X, Wei Q, Liang S, Luo G, et al. Barrett's esophagus and intestinal metaplasia. *Front Oncol*. 2021;11:1-14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.630837>.
41. Killcoyne S, Fitzgerald RC. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2021 Nov;21(11):731-41. doi: 10.1038/s41568-021-00400-x.
42. Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax*. 1961 Mar;16(1):36-41. doi: 10.1136/thx.16.1.36.
43. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg*. 1987 Jan;58(1):25-32.
44. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SF, Peters JH, Kiyabu M, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg*. 1994 Jun;129(6):609-14. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420300051007.
45. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 1992 Jan;37(1):137-43. doi: 10.1007/BF01308357.

46. Barrie J, Yanni F, Sherif M, Dube AK, Tamhankar AP. Length of Barrett's esophagus in the presence of low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, and adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2021 Aug;35(8):4756-62. doi: 10.1007/s00464-020-07950-5.
47. Grillo F, Mastracci L, Saragoni L, Vanoli A, Limarzi F, Gullo I, et al. Neoplastic and pre-neoplastic lesions of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Pathologica.* 2020 Sep;112(3):138-52. doi: 10.32074/1591-951X-164.
48. Курик ОГ, Коломоєць МЮ, Яковенко ВО, Терещенко ТВ, Ткаченко Р П. Клініко-морфологічна діагностика стравоходу Барретта. *Клін. хірургія.* 2018;85(7):9-12.
49. Maslyonkina KS, Konyukova AK, Alexeeva DY, Sinelnikov MY, Mikhaleva LM. Barrett's esophagus: The pathomorphological and molecular genetic keystones of neoplastic progression. *Cancer Med.* 2022 Jan;11(2):447-78. doi: 10.1002/cam4.4447.
50. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017 Jun;64(3):487-505. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.003.
51. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):267-76. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
52. Wang RH. From reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5210-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5210.
53. Minacapelli CD, Bajpai M, Geng X, Cheng CL, Chouthai AA, Souza R, et al. Barrett's metaplasia develops from cellular reprogramming of esophageal squamous epithelium due to gastroesophageal reflux. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Jun 1;312(6):G615-22. doi: 10.1152/ajpgi.00268.2016.
54. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

55. Jain S, Dhingra S. Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):99-109. doi: 10.21037/acs.2017.03.06.
56. Schlottmann F, Molena D, Patti MG. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus: a pathway to esophageal adenocarcinoma. *Updates Surg*. 2018 Sep;70(3):339-42. doi: 10.1007/s13304-018-0564-y.
57. Zaterka S, Marion SB, Roveda F, Perrotti MA, Chinzon D. Historical perspective of gastroesophageal reflux disease clinical treatment. *Arq Gastroenterol*. 2019 Aug 13;56(2):202-08. doi: 10.1590/S0004-2803.201900000-41.
58. Mikolašević I, Bokun T, Filipec Kanižaj T. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma - where do we stand? *Croat Med J*. 2018 Jun 30;59(3):97-9. doi: 10.3325/cmj.2018.59.97.
59. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology*. 1992 Apr;102(4 Pt 1):1212-9.
60. Bureo Gonzalez A, Bergman JJ, Pouw RE. Endoscopic risk factors for neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *United European Gastroenterol J*. 2016 Oct;4(5):657-62. doi: 10.1177/2050640616635509.
61. Brown CS, Ujiki MB. Risk factors affecting the Barrett's metaplasia-dysplasia-neoplasia sequence. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 May 16;7(5):438-45. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.438.
62. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman JJGHM. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):760-9. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.051.
63. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's esophagus: A comprehensive and contemporary review for pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2016 May;40(5):e45-66. doi: 10.1097/PAS.0000000000000598.

64. Garman KS. Origin of Barrett's epithelium: esophageal submucosal glands. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 6;4(1):153-6. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.016.
65. Bremner CG, Bremner RM. «Barretts Esophagus» in «Surgery of the esophagus». *Surg Clin North Am*. 1997;77:1115-1138.
66. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1994 Sep;107(3):747-54. doi: 10.1016/0016-5085(94)90123-6.
67. Fuchs KH, Meining A. Current insights in the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Chirurgia*. 2021 Oct;116(5):515-23. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.515.
68. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg*. 1988 Jun;75(6):540-3. doi: 10.1002/bjs.1800750612.
69. Sinn DH, Kim KM, Kim ER, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, et al. Development of Barrett's esophagus soon after total gastrectomy. *Gut Liver*. 2008 Jun;2(1):51-3. doi: 10.5009/gnl.2008.2.1.51.
70. Westhoff BC, Weston A, Cherian R, Sharma P. Development of Barrett's esophagus six months after total gastrectomy. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov;99(11):2271-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40249.x.
71. Da Rocha JR, Cecconello I, Riberio U, Gama-Rodrigues J. Reflux esophagitis and ectopic columnar epithelium (Barrett's esophagus) in the esophageal stump after cervical gastropasty. *Am J Gastroenterol*. 2005 Feb;100(2):499. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.t01-3-41219.x.
72. Edgren G, Adami HO, Weiderpass E, Nyrén O. A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1406-14. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302412.

73. Kim JA, Shah PM. Screening and prevention strategies and endoscopic management of early esophageal cancer. *Chin Clin Oncol*. 2017 Oct;6(5):50. doi: 10.21037/cco.2017.09.05.
74. Xie SH, Ness-Jensen E, Medefelt N, Lagergren J. Assessing the feasibility of targeted screening for esophageal adenocarcinoma based on individual risk assessment in a population-based cohort study in Norway (The HUNT Study). *Am J Gastroenterol*. 2018 Jun;113(6):829-35. doi: 10.1038/s41395-018-0069-9.
75. Schneider JL, Corley DA. The troublesome epidemiology of barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jul;27(3):353-64. doi: 10.1016/j.giec.2017.03.002.
76. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):203-31. doi: 10.1016/j.gtc.2015.02.001.
77. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997 Sep;26(3):487-94. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70308-3.
78. Кнорринг ГЮ, Г. Седякина ЮВ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика. *Consilium Medicum*. 2021;23(5):407-11.
79. Anaparthi R, Sharma P. Progression of Barrett oesophagus: role of endoscopic and histological predictors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;11(9):525-34. doi: 10.1038/nrgastro.2014.69.
80. Evans JA, Early DS, Fukami N, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2012 Dec;76(6):1087-94. doi: 10.1016/j.gie.2012.08.004.
81. Samkari E, Alshalawi M. Hiatal hernia. *Pan Afr Med J*. 2016 May 10;24:40. doi: 10.11604/pamj.2016.24.40.9037.



82. Гринцов АГ, Совпель ИВ, Совпель ОВ, Красноштан ВВ., Румянцева ИВ. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения грыж пищевода отверстия диафрагмы. *Новообразование*. 2020;12(2):63-71.
83. Yu HX, Han CS, Xue JR, Han ZF, Xin H. Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;12(4):319-29. doi: 10.1080/17474124.2018.1441711.
84. De Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, Russo S, Franchi R, Furnari M, et al. Esophageal testing: What we have so far. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15;7(1):72-85. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.72.
85. Wallner B, Björ O, Andreasson A, Hellström PM, Forsberg AM, Talley NJ, et al. Identifying clinically relevant sliding hiatal hernias: a population-based endoscopy study. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Jun;53(6):657-60. doi: 10.1080/00365521.2018.1458896.
86. Karatay E, Gok MA, Javadov M. Measurement of hiatal surface area and other hiatus oesophageal diameters at computed tomography imaging in patients with gastroesophageal reflux disease and its relationship with hiatal hernia. *J Minim Access Surg*. 2021 Oct-Dec;17(4):537-41. doi: 10.4103/jmas.JMAS\_175\_20.
87. Gryglewski A, Pena IZ, Tomaszewski KA, Walocha JA. Unsolved questions regarding the role of esophageal hiatus anatomy in the development of esophageal hiatal hernias. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Jul-Aug;23(4):639-44. doi: 10.17219/acem/37247.
88. Karamanolis G, Polymeros D, Triantafyllou K, Adamopoulos A, Barbatzas C, Vafiadis I, et al. Hiatal hernia predisposes to nocturnal gastro-oesophageal reflux. *United European Gastroenterol J*. 2013 Jun;1(3):169-74. doi: 10.1177/2050640613490295.
89. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep*. 2019 Oct;92(4):321-5. doi: 10.15386/mpr-1323.
90. McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut*. 2010 Apr;59(4):430-1. doi: 10.1136/gut.2009.192922.

91. Kishikawa H, Kimura K, Ito A, Arahata K, Takarabe S, Kaida S, et al. Association between increased gastric juice acidity and sliding hiatal hernia development in humans. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1):e0170416. doi: 10.1371/journal.pone.0170416.
92. Schuchert MJ, Adusumilli PS, Cook CC, Colovos C, Kilic A, Nason KS, et al. The impact of scoliosis among patients with giant paraesophageal hernia. *J Gastrointest Surg*. 2011 Jan;15(1):23-8. doi: 10.1007/s11605-010-1307-7.
93. Uno G, Amano Y, Yuki T, Oka A, Ishimura N, Ishihara S, et al. Relationship between kyphosis and Barrett's esophagus in Japanese patients. *Intern Med*. 2011;50(22):2725-30. doi: 10.2169/internalmedicine.50.6179.
94. Krawiec K, Szczasny M, Kadej A, Piasecka M, Blaszczyk P, Głowniak A. Hiatal hernia as a rare cause of cardiac complications - case based review of the literature. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Mar 18;28(1):20-6. doi: 10.26444/aaem/133583.
95. Santos Bdo N, De Oliveira MB, Peixoto RD. Hiatal hernia as a total gastrectomy complication. *Case Rep Oncol*. 2016 Feb 6;9(1):100-5. doi: 10.1159/000443633.
96. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;28(3):415-31. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x.
97. Samuel D, Nabe B. (2018). Hiatus hernia and body mass index (BMI): A possible correlation. *Am J Med Case Reports*. 2018;6(4):75-8.
98. Schlottmann F, Andolfi C, Herbella FA, Rebecchi F, Allaix ME, Patti MG. GERD: Presence and size of hiatal hernia influence clinical presentation, esophageal function, reflux profile, and degree of mucosal injury. *Am Surg*. 2018 Jun 1;84(6):978-82.
99. Cameron AJ. Barrett's esophagus: Prevalence and size of hiatal hernia. *Gastroenterology*. 1998;(114):A83.

100. Franzén T, Tibbling L. Is the severity of gastroesophageal reflux dependent on hiatus hernia size? *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1582-4. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1582.
101. Kwon JY, Kesler AM, Wolfsen HC, DeVault KR, Kröner PT. Hiatal hernia associated with higher odds of dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2021 Aug;66(8):2717-23. doi: 10.1007/s10620-020-06559-x.
102. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):1930-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x.
103. Weston AP, Sharma P, Mathur S, Banerjee S, Jafri AK, Cherian R, et al. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1657-66. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30426.x.
104. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, Kastelein F, Van Dekken H, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1231-8. doi: 10.1038/ajg.2011.153.
105. Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, Voderholzer W, Sonnenberg A, Rösch T, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013 Feb;108(2):200-7. doi: 10.1038/ajg.2012.387.
106. Ratcliffe EG, Jankowski JA. Gastroesophageal reflux disease and Barrett esophagus: an overview of evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Aug 29;129(7-8):516-25. doi: 10.20452/pamw.14828.
107. Dewan KR, Patowary BS, Bhattarai S, Shrestha G. Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Nepal Health Res Counc*. 2018 Jul 3;16(2):144-8.
108. Patti MG, Schlottmann F. Gastroesophageal reflux disease: from heartburn to Barrett esophagus, and beyond. *Updates Surg*. 2018 Sep;70(3):307. doi: 10.1007/s13304-018-0587-4.

109. Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, Sifrim D, Souza R, Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2020 Dec;32(12):e14022. doi: 10.1111/nmo.14022.
110. Yin XL, Zhong L, Lin CY, Shi XS, Zhang J, Chen ZY, et al. Reverses esophageal epithelial inflammatory responses on reflux esophagitis model rats. *Chin J Integr Med.* 2021 Aug;27(8):604-12. doi: 10.1007/s11655-019-3027-5.
111. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):3-14. doi: 10.1111/nyas.14501.
112. Zheng Z, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin C, Yan X, et al. Current e. advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease *Int J Biol Sci.* 2021 Oct 3;17(15):4154-4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.
113. Fass R, Teramoto O, Kurin M, Khalessi A, Kitayama Y, Shibli F. Esophageal function abnormalities in patients with barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 2020 Jul;54(6):485-92. doi: 10.1097/MCG.0000000000001358.
114. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008 Aug;57(8):1056-64. doi: 10.1136/gut.2006.119206.
115. Кляритская ИЛ, Мошко ЮА, Максимова ЕВ, Шелихова ЕО. Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта. *Крым. терапевт. журн.* 2019;(4):23-31.
116. Kolb JM, Wani S. Endoscopic eradication therapy for Barrett's oesophagus: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Jul;36(4):351-8. doi: 10.1097/MOG.0000000000000650.
117. Codipilly DC, Chandar AK, Singh S, Wani S, Shaheen NJ, Inadomi JM, et al. The effect of endoscopic surveillance in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018 Jun;154(8):2068-2086.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.022.

118. Wang KK. The essence of management of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2013 Nov;78(5):702-3. doi: 10.1016/j.gie.2013.07.006. PMID:
119. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016 Jan;111(1):30-50; quiz 51. doi: 10.1038/ajg.2015.322.
120. Singh M, Gupta N, Gaddam S, Balasubramanian G, Wani S, Sinh P, et al. Practice patterns among U.S. gastroenterologists regarding endoscopic management of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2013 Nov;78(5):689-95. doi: 10.1016/j.gie.2013.05.002.
121. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014 Jun;79(6):897-909. doi: 10.1016/j.gie.2014.01.009.
122. Moole H, Patel J, Ahmed Z, Duvvuri A, Vennelaganti S, Moole V, et al. Progression from low-grade dysplasia to malignancy in patients with Barrett's esophagus diagnosed by two or more pathologists. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 21;22(39):8831-43. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8831.
123. Kestens C, Offerhaus GJ, Van Baal JW, Siersema PD. Patients With Barrett's esophagus and persistent low-grade dysplasia have an increased risk for high-grade dysplasia and cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jul;14(7):956-962.. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.027.
124. Song KY, Henn AJ, Gravely AA, Mesa H, Sultan S, Shaheen NJ, et al. Persistent confirmed low-grade dysplasia in Barrett's esophagus is a risk factor for progression to high-grade dysplasia and adenocarcinoma in a US Veterans cohort. *Dis Esophagus.* 2020 Mar 5;33(2):doz061. doi: 10.1093/dote/doz061.
125. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, Harnke B, Bergman JJ, Wolfsen H. Disease progression in barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jun;112(6):849-65. doi: 10.1038/ajg.2017.70.

126. Phoa KN, Van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Mar 26;311(12):1209-17. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
127. Pan L, Liu X, Wang W, Zhu L, Yu W, Lv W, et al. The influence of different treatment strategies on the long-term prognosis of T1 stage esophageal cancer patients. *Front Oncol*. 2021 Oct 14;11:700088. doi: 10.3389/fonc.2021.700088.
128. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):652-60. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.006.
129. Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):850-62. doi: 10.1038/ajg.2012.78.
130. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, Klipfel N, Ayazi S, Abate E, et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):271-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fbad42.
131. Newton AD, Predina JD, Xia L, Roses RE, Karakousis GC, Dempsey DT, et al. Surgical management of early-stage esophageal adenocarcinoma based on lymph node metastasis Risk. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jan;25(1):318-25. doi: 10.1245/s10434-017-6238-z.
132. Gomez Cifuentes JD, Haider M, Sanaka MR, Kumar P, Bena J, McMichael J, et al. Clinical predictors of locally advanced pathology in esophageal adenocarcinoma. *cureus*. 2021 Oct 23;13(10):e18991. doi: 10.7759/cureus.18991.
133. Gamboa AM, Kim S, Force SD, Staley CA, Woods KE, Kooby DA, et al. Treatment allocation in patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: Prevalence and predictors of lymph node involvement. *Cancer*. 2016 Jul 15;122(14):2150-7. doi: 10.1002/cncr.30040.

134. Teh GXJ, Tan D, Khor JL, Wan WK, Wang YT. Esophageal metastatic adenocarcinoma diagnosed with endoscopic ultrasound. *Case Rep Gastroenterol*. 2017 Nov 29;11(3):694-700. doi: 10.1159/000484133.
135. DaVee T, Ajani JA, Lee JH. Is endoscopic ultrasound examination necessary in the management of esophageal cancer? *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 7;23(5):751-762. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.751.
136. Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1424-37. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1424.
137. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. 2017 May;66(5):783-93. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310126.
138. Komeda Y, Bruno M, Koch A. EMR is not inferior to ESD for early Barrett's and EGJ neoplasia: An extensive review on outcome, recurrence and complication rates. *Endosc Int Open*. 2014 Jun;2(2):E58-64. doi: 10.1055/s-0034-1365528.
139. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015 Feb;47(2):113-21. doi: 10.1055/s-0034-1391086.
140. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5540-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5540.
141. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2021 Apr 7;34(4):doaa081. doi: 10.1093/dote/doaa081.
142. Sullivan R, Mulki R, Peter S. The role of ablation in the treatment of dysplastic Barrett's esophagus. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021 Oct 22;14:26317745211049967. doi: 10.1177/26317745211049967.

143. Андреа М.:Эндоскопическая диагностика и лечение пищевода Барретта с неоплазией и без. Эндоскопия. 2012;(4):11-6.
144. Wu H, Minamide T, Yano T. Role of photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer. *Dig Endosc.* 2019 Sep;31(5):508-16. doi: 10.1111/den.13353.
145. Kohoutova D, Haidry R, Banks M, Butt MA, Dunn J, Thorpe S, et al. Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett's oesophagus related neoplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2018 May;53(5):527-32. doi: 10.1080/00365521.2017.1403646.
146. Gray J, Fullarton GM. Long term efficacy of Photodynamic Therapy (PDT) as an ablative therapy of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Dec;10(4):561-5. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.06.002.
147. Dunn JM, Mackenzie GD, Banks MR, Mosse CA, Haidry R, Green S, et al. A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus. *Lasers Med Sci.* 2013 May;28(3):707-15. doi: 10.1007/s10103-012-1132-1.
148. Lee JM. The Role of photodynamic therapy (PDT) in treating early esophageal cancer: the long-term results and comparison with esophagectomy. *Clin Oncol.* 2020;3(2):1-5.
149. Frederiks CN, Canto MI, Weusten BLAM. Updates in cryotherapy for barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021 Jan;31(1):155-70. doi: 10.1016/j.giec.2020.09.005.
150. Overwater A, Weusten BLAM. Cryoablation in the management of Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Jul;33(4):261-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000372.
151. Canto MI, Shin EJ, Khashab MA, Molena D, Okolo P, Montgomery E, et al. Safety and efficacy of carbon dioxide cryotherapy for treatment of neoplastic



Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2015 Jul;47(7):582-91. doi: 10.1055/s-0034-1391734.

152. Ramay FH, Cui Q, Greenwald BD. Outcomes after liquid nitrogen spray cryotherapy in Barrett's esophagus-associated high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma: 5-year follow-up. *Gastrointest Endosc*. 2017 Oct;86(4):626-32. doi: 10.1016/j.gie.2017.02.006.

153. Tariq R, Enslin S, Hayat M, Kaul V. Efficacy of cryotherapy as a primary endoscopic ablation modality for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Control*. 2020 Jan-Dec;27(1):1073274820976668. doi: 10.1177/1073274820976668.

154. Kaul V, Bittner K, Ullah A, Kothari S. Liquid nitrogen spray cryotherapy-based multimodal endoscopic management of dysplastic Barrett's esophagus and early esophageal neoplasia: retrospective review and long-term follow-up at an academic tertiary care referral center. *Dis Esophagus*. 2020 Apr 15;33(4):doz095. doi: 10.1093/dote/doz095.

155. Dumot JA, Vargo JJ, Falk GW, Frey L, Lopez R, Rice TW. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc*. 2009 Oct;70(4):635-44. doi: 10.1016/j.gie.2009.02.006.

156. Sampliner RE, Faigel D, Fennerty MB, Lieberman D, Ippoliti A, Lewin K, et al. Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2001 May;53(6):554-8. doi: 10.1067/mge.2001.114418.

157. Garrido T, Baba ER, Wodak S, Sakai P, Cecconello I, Maluf-Filho F. Histology assessment of bipolar coagulation and argon plasma coagulation on digestive tract. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 Jul 16;6(7):304-11. doi: 10.4253/wjge.v6.i7.304.

158. Montes CG, Brandalise NA, Deliza R, Novais de Magalhães AF, Ferraz JG. Antireflux surgery followed by bipolar electrocoagulation in the treatment of

Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1999 Aug;50(2):173-7. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70220-8.

159. Саблин ОА, Алексанин СС, Кондрашин АС. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: диагностика и лечение: учеб.-метод. пособ. СПб.; 2009. 48 с.

160. Madisch A, Miehke S, Bayerdorffer E, Wiedemann B, Antos D, Sievert A, et al. Long-term follow-up after complete ablation of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb 28;11(8):1182-6. doi: 10.3748/wjg.v11.i8.1182.

161. Milashka M, Calomme A, Van Laethem JL, Blero D, Eisendrath P, Le Moine O, et al. Sixteen-year follow-up of Barrett's esophagus, endoscopically treated with argon plasma coagulation. *United European Gastroenterol J.* 2014 Oct;2(5):367-73. doi: 10.1177/2050640614549095.

162. Watts AE, Cotton CC, Shaheen NJ. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: Have we gone too far, or not far enough? *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 May 7;22(6):29. doi: 10.1007/s11894-020-00766-2.

163. Visrodia K, Zakko L, Wang KK. Radiofrequency ablation of barrett's esophagus: efficacy, complications, and durability. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017 Jul;27(3):491-501. doi: 10.1016/j.giec.2017.03.003.

164. Haidry R, Lovat L. Long-term durability of radiofrequency ablation for Barrett's-related neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Jul;31(4):316-20. doi: 10.1097/MOG.000000000000190.

165. Kaimakliotis PZ, Falk GW. Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Jul;30(4):415-21. doi: 10.1097/MOG.000000000000087.

166. Lee JK, Cameron RG, Binmoeller KF, Shah JN, Shergill A, Garcia-Kennedy R, et al. Recurrence of subsquamous dysplasia and carcinoma after successful endoscopic and radiofrequency ablation therapy for dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2013 Jul;45(7):571-4. doi: 10.1055/s-0032-1326419.

167. Kohoutova D, Haidry R, Banks M, Bown S, Sehgal V, Butt MA, et al. Esophageal neoplasia arising from subsquamous buried glands after an apparently successful photodynamic therapy or radiofrequency ablation for Barrett's associated neoplasia. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1315-21. doi: 10.3109/00365521.2015.1043578.
168. Mashimo H. Subsquamous intestinal metaplasia after ablation of Barrett's esophagus: frequency and importance. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013 Jul;29(4):454-9. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283622796.
169. Stier MW, Konda VJ, Hart J, Waxman I. Post-ablation surveillance in Barrett's esophagus: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016 May 7;22(17):4297-306. doi: 10.3748/wjg.v22.i17.4297.
170. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, Li N, Lightdale CJ, Wolfsen HC, et al. late recurrence of Barrett's esophagus after complete eradication of intestinal metaplasia is rare: final report from ablation in intestinal metaplasia containing dysplasia trial. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):681-8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.044.
171. Tan MC, Kanthasamy KA, Yeh AG, Kil D, Pompeii L, Yu X, et al. Factors associated with recurrence of Barrett's esophagus after radiofrequency ablation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(1):65-72. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.042.
172. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1245-55. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.039.
173. Van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, Alvarez Herrero L, Sondermeijer CM, Visser M, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):765-73. doi: 10.1136/gut.2010.229310.
174. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014 Jul;63(7):1185-93. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306393.

175. Ших ЕВ, редактор. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические проявления, медикаментозная терапия. М.: Геотар-Медиа; 2019. 150 с.
176. Hou M, Hu H, Jin C, Yu X. Efficacy and safety of esomeprazole for the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2020 Dec;49(12):2264-74. doi: 10.18502/ijph.v49i12.4807.
177. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16. doi: 10.5009/gnl16615.
178. Sierra-Arango F, Castaño DM, Forero JD, Pérez-Riveros ED, Ardila Duarte G, Botero ML, et al. Randomized placebo-controlled N-of-1 trial: The effect of proton pump inhibitor in the management of gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec 12;2019:3926051. doi: 10.1155/2019/3926051.
179. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1798-810. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178669.
180. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1250-61. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
181. Alsalahi O, Dobrian AD. Proton pump inhibitors: The culprit for Barrett's esophagus? *Front Oncol*. 2015 Jan 9;4:373. doi: 10.3389/fonc.2014.00373.
182. Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The effect of proton pump inhibitors on Barrett's esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Jun;44(2):415-24. doi: 10.1016/j.gtc.2015.02.010.
183. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and overprescription of proton pump inhibitors in older patients. *PLoS One*. 2015 Nov 4;10(11):e0141779. doi: 10.1371/journal.pone.0141779.
184. Keung C, Hebbard G. The management of gastro-oesophageal reflux disease. *Aust Prescr*. 2016 Feb;39(1):6-10. doi: 10.18773/austprescr.2016.003.

185. Iwakiri K. Treatment strategy for standard-dose proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *J Nippon Med Sch.* 2017;84(5):209-14. doi: 10.1272/jnms.84.209.
186. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 14;16(30):3745-9. doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3745.
187. Oh DS, Demeester SR. Pathophysiology and treatment of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 14;16(30):3762-72. doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3762.
188. Rice TW, Mendelin JE, Goldblum JR. Barrett's esophagus: pathologic considerations and implications for treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Winter;17(4):292-300. doi: 10.1053/j.semtcvs.2005.10.002.
189. Lamoria S, De A, Agarwal S, Singh Lamba BM, Sharma V. Peptic esophageal stricture in an adolescent with Barrett's esophagus. *Int J Adolesc Med Health.* 2016 Feb 27;29(5):/j/ijamh.2017.29.issue-5/ijamh-2015-0106/ijamh-2015-0106.xml. doi: 10.1515/ijamh-2015-0106..
190. Ollyo JB., Monnier PH, Fontollet C, Birchler R, Fasel J, Levi F, et al.. Savary's ulcer: a new complication of gastroesophageal reflux? Apropos of 32 endoscopically observed cases. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift.* 1988;118(21):823-7.
191. Джанелідзе ДТ. Клінічне застосування інгібітора протонної помпи в лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ускладненої стравоходом Барретта (випадок із практики). *Сучас. гастроентерологія.* 2021;(1):27-31.
192. Chen Y, Sun C, Wu Y, Chen X, Kailas S, Karadsheh Z, et al. Do proton pump inhibitors prevent Barrett's esophagus progression to high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma? An updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Sep;147(9):2681-91. doi: 10.1007/s00432-021-03544-3.

193. Gashi Z, Bahtiri E, Gashi A, Sherifi F. Proton pump inhibitors diminish Barrett's esophagus length: our experience. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Jun 8;6(6):1041-15. doi: 10.3889/oamjms.2018.232.
194. Panda A, Shin MR, Cheng C, Bajpai M. Barrett's epithelium to esophageal adenocarcinoma: is there a "point of no return"? *Front Genet*. 2021 Sep 17;12:706706. doi: 10.3389/fgene.2021.706706.
195. Yao H, Wang L, Li H, Xu S, Bai Z, Wu Y, et al. Proton pump inhibitors may reduce the risk of high-grade dysplasia and/or esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Nov 27:1-10. doi: 10.1080/17512433.2022.2008909.
196. Розенфельд ИИ. Обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Сиб. мед. обозрение*. 2021;(5):24-31.
197. Bakhos CT, Petrov RV, Parkman HP, Malik Z, Abbas AE. Role and safety of fundoplication in esophageal disease and dysmotility syndromes. *J Thorac Dis*. 2019 Aug;11(Suppl 12):S1610-S1617. doi: 10.21037/jtd.2019.06.62.
198. Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the old-new frontier in esophagology. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jan;18(1):1. doi: 10.1007/s11894-015-0472-y.
199. Laliberte AS, Louie BE, Wilshire CL, Farivar AS, Bograd AJ, Aye RW. Ineffective esophageal motility is not a contraindication to total fundoplication. *Surg Endosc*. 2021 Aug;35(8):4811-6. doi: 10.1007/s00464-020-07883-z.
200. Addo A, George P, Zahiri HR, Park A. Patients with ineffective esophageal motility benefit from laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2021 Aug;35(8):4459-68. doi: 10.1007/s00464-020-07951-4.
201. Shan CX, Zhang W, Zheng XM, Jiang DZ, Liu S, Qiu M. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28;16(24):3063-71. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.3063.

202. Fein M, Seyfried F. Is there a role for anything other than a Nissen's operation? *J Gastrointest Surg.* 2010 Feb;14 Suppl 1:S67-74. doi: 10.1007/s11605-009-1020-6.
203. Kinsey-Trotman SP, Devitt PG, Bright T, Thompson SK, Jamieson GG, Watson DI. Randomized trial of division versus nondivision of short gastric vessels during nissen fundoplication: 20-year outcomes. *Ann Surg.* 2018 Aug;268(2):228-32. doi: 10.1097/SLA.0000000000002648.
204. Bona D, Aiolfi A, Asti E, Bonavina L. Laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease and hiatus hernia: proposal for standardization using the "critical view" concept. *Updates Surg.* 2020 Jun;72(2):555-8. doi: 10.1007/s13304-020-00732-7.
205. Su F, Zhang C, Ke L, Wang Z, Li Y, Li H, et al. Efficacy comparison of laparoscopic Nissen, Toupet and Dor fundoplication in the treatment of hiatal hernia complicated with gastroesophageal reflux disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2016 Sep 25;19(9):1014-1020.
206. González-Santamaría JR, Valderrama-Gutiérrez MR, Rubio Arroyo EH, Flores-Rangel GA. Current status of the robotic fundoplication: case series and literature review. *Ann Clin Case Rep.* 2018;3:1548.
207. Lang F, Huber A, Kowalewski KF, Kenngott HG, Billmann F, Billeter AT, et al. Randomized controlled trial of robotic-assisted versus conventional laparoscopic fundoplication: 12 years follow-up. *Surg Endosc.* 2022 Jan 25. doi: 10.1007/s00464-021-08969-y.
208. Conio M, Ceglie AD, Crespi M. First Level Endoscopy in Barrett's Esophagus: Endoscopic Pictures, Praga Classification, and Biopsy Protocols. In: Galloro G, edition. *Revisiting Barrett's Esophagus.* Springer, Cham. 2019/ 1st ed. p. 53-64.
209. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011 Mar;140(3):1084-91. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.030.

210. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL, Rice TW, Richter JE, Falk GW, et al. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterol.* 2000 Apr;95(4):921-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01930.x.
211. Struyvenberg MR, De Groof AJ, Van der Putten J, Van der Sommen F, Baldaque-Silva F, Omae M, et al. A computer-assisted algorithm for narrow-band imaging-based tissue characterization in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2021 Jan;93(1):89-98. doi: 10.1016/j.gie.2020.05.050.
212. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragnath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy.* 2010 May;42(5):351-9. doi: 10.1055/s-0029-1243949.
213. Wang L, Huang W, Du J, Chen Y, Yang J. Diagnostic yield of the light blue crest sign in gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Mar 21;9(3):e92874. doi: 10.1371/journal.pone.0092874.
214. Tyselskyi VV, Poylin VY, Kebkalo AB.: Biological welding – novel technique in the treatment of esophageal metaplasia. *Pol Przegl Chir* 2020;93(5):61-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1176.
215. Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Гордовський ВА, Кебкало АБ. Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу. *Клін. хірургія.* 2020;87(5-6):9-12. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.09.
216. Tyselskyi V, Poylin V, Tkachuk O, Kebkalo A. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus. *Pol Przegl Chir.* 2021 May 14;93(5):34-38. doi: 10.5604/01.3001.0014.8863.1-5.
217. Тисельський ВВ, Кебкало АБ.: Корекція кардіоезофагального переходу як етап лікування після ендоскопічного зварювання метаплазії стравоходу. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* 2021, Т25, №2:296-300. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-19).



218. Кебкало АБ, Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Плем'яник СВ, Рейті АО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб лікування метаплазії стравоходу (стравоходу Барретта). Патент на корисну модель № 12995626. 2018 Листопад 26.

219. Тисельський ВВ. Використання аргано-плазменної коагуляції та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми. In: Programme abstracts book Monothematic conference on the state of art in hernia repaire under the auspices of the European hernia society. 2018 Sep 9-22; Lviv, Ukraine. Lviv; 2018. p. 21.

220. Тисельський ВВ. Зварювання живих тканин і хірургічне лікування стравохідної метаплазії в комбінації з грижами стравохідного отвору діафрагми. Oral Presentations. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 2018 May 30-June 1 2018: Surg Endosc. 2018;32. p. 430–82. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6180-6>.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача

1. Tyselskyi VV, Poylin VY, Kebkalo AB.: Biological welding – novel technique in the treatment of esophageal metaplasia. *Pol Przegl Chir* 2020;93(5):61-5. doi: 10.5604/01.3001.0014.1176.
2. Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Гордовський ВА, Кебкало АБ. Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу. *Клін. хірургія.* 2020;87(5-6):9-12. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.09.
3. Tyselskyi V, Poylin V, Tkachuk O, Kebkalo A. Antireflux surgery is required after endoscopic treatment for Barrett's esophagus. *Pol Przegl Chir.* 2021 May 14;93(5):34-38. doi: 10.5604/01.3001.0014.8863.1-5.
4. Тисельський ВВ, Кебкало АБ.: Корекція кардіоезофагального переходу як етап лікування після ендоскопічного зварювання метаплазії стравоходу. *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* 2021, Т25, №2:296-300. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-19).
5. Кебкало АБ, Тисельський ВВ, Бондарчук БГ, Плем'яник СВ, Рейті АО, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб лікування метаплазії стравоходу (стравоходу Барретта). Патент на корисну модель № 12995626. 2018 Листоп 26.
6. Тисельський ВВ. Використання аргано-плазменної коагуляції та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми. In: Programme abstracts book Monothematic conference on the state of art in hernia repaire under the auspices of the European hernia society. 2018 Sep 9-22; Lviv, Ukraine. Lviv; 2018. p. 21.

7. Тисельський ВВ. Зварювання живих тканин і хірургічне лікування стравохідної метаплазії в комбінації з грижами стравохідного отвору діафрагми. Oral Presentations. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 2018 May 30-June 1 2018: Surg Endosc. 2018;32. p. 430–82. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6180-6>.

## **Додаток Б**

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися й обговорювалися на:

1. 26-й Міжнародному конгресі EAES (м. Лондон, Англія. 30 травня-01 червня 2018 р. Усна доповідь на тему: Використання біологічного зварювання і хірургічних методів лікування метаплазії стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
2. Міжнародній конференції Європейської асоціації хірургів-герніологів (м. Львів, 9-11 вересня 2018 р.). Тезисна доповідь на тему: Використання аргоно-плазменної коагуляції та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
3. X ювілейній, науково-практичній конференції-брифінгу: Рациональне використання енергії в хірургії (м. Ірпінь, 31 травня 2019 р.). Усна доповідь на тему: Використання біологічної зварки та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю: Сучасні технології в алопластичній та лапароскопічній хірургії гриж живота (м. Київ, 14-15 листопада 2019 р.). Усна доповідь на тему: Використання біологічної зварки та хірургічних методів лікування метаплазій стравоходу в поєднанні з грижами стравохідного отвору діафрагми.

## Додаток В

