

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Серга Тетяна Вілоріївна

УДК 616.329–007.21-018.7-091.8:616.33-002.2-022.7:579.835.12

**ПОШИРЕНІСТЬ, МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА МЕТАПЛАСТИЧНИХ ТА
ДИСПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ ПРИ СТРАВОХОДІ БАРРЕТТА, ЇХ
ЗВ'ЯЗОК З ХРОНІЧНИМ HELICOBACTER PYLORI АСОЦІЙОВАНИМ
ГАСТРИТОМ**

14.03.02 - патологічна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів - 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця
МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Курик Олена Георгіївна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри патологічної анатомії № 1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Дядик Олена Олександрівна,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної та топографічної анатомії

доктор медичних наук, професор
Романюк Анатолій Миколайович,
Сумський державний університет МОН України,
Медичний інститут,
завідувач кафедри патологічної анатомії

Захист відбудеться « 09 » квітня 2021 р. о 12³⁰ годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті
імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 52).

З дисертацією можна ознайомитися у Науковій бібліотеці Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького (79001, м. Львів,
вул. Січових Стрільців, 6)

Автореферат розісланий «04» березня 2021 року.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради

С. А. Томашова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Метаплазований циліндричний епітелій стравоходу, стравохід Барретта, є основним попередником виникнення аденокарциноми стравоходу. Повідомлення в літературних джерелах про поширеність стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу в різних країнах відрізняються. У Національному канцер-реєстрі №20 «Рак в Україні 2017-2018» є інформація про злякисні новоутворення стравоходу (під ред. О. О. Колеснік, 2019), даних про захворюваність на аденокарциному відокремлено від інших форм в літературі немає. За співвідношенням поширеності стравоходу Барретта та аденокарциноми визначається ризик малігнізації, що впливає на вибір тактики ведення пацієнтів. Проведення підвищеної кількості ендоскопічних досліджень, біопсій слизової стравоходу, широке використання ендоскопічних методів лікування підвищують ризик ускладнень (стриктури, кровотечі, рецидиви), економічні витрати, знижують рівень якості життя пацієнтів (Tytgat G.N.J. et al, 2005, Subramaniam S. et al, 2017, Naupa L. et al, 2016). Тому визначення поширеності стравоходу Барретта є актуальним.

Особливістю метаплазії епітелію стравоходу є відсутність специфічних скарг у пацієнтів. Діагноз встановлюється лише на підставі гістологічного дослідження біопсій, взятих під час скринінгового ендоскопічного обстеження стравоходу. Використання сучасного ендоскопічного обладнання дає змогу вже під час огляду виявити різні типи метаплазії епітелію стравоходу та запідозрити наявність дисплазії при комплексному обстеженні. Але такі дослідження стравоходу не проводяться всім пацієнтам. Додаткові ендоскопічні методи застосовуються у випадках наявності змін слизової стравоходу під час огляду в білому світлі (Spechler S.J. et al, 2011). Актуальним є виявлення відмінностей результатів досліджень слизової стравоходу при використанні різних методів візуалізації під час ендоскопічного обстеження.

Суперечливими є повідомлення в літературних джерелах про зв'язок стравоходу Барретта із хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом. Уточнення зв'язків стравоходу Барретта з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом, а також із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію, віком та статтю дасть змогу передбачити ризик виникнення стравоходу Барретта, тому є актуальним для удосконалення діагностики та попередження розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу.

Виявлення критеріїв диференціювання пацієнтів, які мають вищий ризик розвитку стравоходу Барретта, дасть змогу індивідуально визначати необхідність проведення комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу із використанням додаткових методів візуалізації, що сприятиме підвищенню рівня діагностики стравоходу Барретта. Індивідуальний підхід є актуальним також тому, що зможе попередити зайві обстеження, які супроводжуються седацією пацієнта, психоемоційним навантаженням, економічними витратами (Серга Т. В. et al, 2019).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України «Сучасна патоморфологічна диференційна діагностика доброякісних та

злоякісних пухлин» державний реєстраційний номер 0115U003850 (термін виконання 2015-2019 р.) та «Критерії диференційної діагностики пухлин та передпухлинних змін в органах та їх прогностичне значення» державний реєстраційний номер 0120U100006 (термін виконання 2020-2022 р.).

Мета роботи: Удосконалення діагностики стравоходу Барретта шляхом визначення морфологічних і ендоскопічних відповідностей та виявлення зв'язку патології з інфікуванням *Helicobacter pylori*, хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію шлунку.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність стравоходу Барретта в досліджуваних вибіркових сукупностях за результатами гістологічного дослідження ендоскопічних біопсій та секційного матеріалу слизової стравоходу.

2. З'ясувати інформативність комплексних і рутинних ендоскопічних досліджень стравоходу за результатами гістологічного дослідження біоптатів епітелію стравоходу.

3. Уточнити зв'язок між інфікуванням *Helicobacter pylori* та стравоходом Барретта.

4. Встановити зв'язок стравоходу Барретта з хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію.

5. Розробити алгоритм оцінювання ризику стравоходу Барретта на підставі виявлених зв'язків з інфікуванням *Helicobacter pylori*, хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію, віком та статтю з використанням логістичної моделі регресійного аналізу.

Об'єкт дослідження: стравохід Барретта.

Предмет дослідження: шлункова та кишкова метаплазія, дисплазія епітелію слизової оболонки стравоходу; кишкова метаплазія, атрофія слизової оболонки шлунку, інфікованість *Helicobacter pylori*.

Методи дослідження: макроскопічні, гістологічні, гістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі на матеріалі біопсій, взятих під час проведення комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу, у досліджуваних випадковій вибірковій сукупності вперше виявлено високу поширеність кишкової метаплазії епітелію стравоходу, яка становить 275‰ (95% довірчий інтервал 265-285‰).

Уточнено відмінності в результатах комплексних та рутинних езофагогастроуденоскопій, які полягають у різній частоті гістологічного підтвердження ендоскопічного заключення (98% і 71%), різній частоті виявлення метаплазії епітелію стравоходу ($p < 0,05$) та статистично однаковій ($p > 0,05$) частоті виявлення дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу в досліджуваних вибірках.

Уперше виявлено відмінності в залежності різних видів метаплазії від статі та віку. Статистично значущим є зв'язок кишкової метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю ($p < 0,05$), а шлункова метаплазія епітелію стравоходу зв'язку зі статтю не має ($p > 0,05$). Кишкова метаплазія епітелію стравоходу частіше трапляється після 60 років, шлункова – після 30 років.

У роботі уточнено суперечливі літературні дані про зв'язок стравоходу Барретта із інфікуванням *Helicobacter pylori*. Ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу нижче на 36% за наявності в пацієнта хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. Також ризик розвитку стравоходу Барретта втричі нижче в пацієнтів із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або без атрофії слизової шлунку. Ризик розвитку шлункової метаплазії епітелію стравоходу за наявності інфікування *Helicobacter pylori* нижче на 36% за відсутності атрофії слизової шлунку ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. У пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом зв'язок шлункової метаплазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori* незначущий ($p > 0,05$).

Вперше виявлено, що хронічний атрофічний гастрит із кишковою метаплазією епітелію підвищує ризик розвитку в пацієнта кишкової метаплазії епітелію стравоходу вдвічі (відношення шансів 2,35, 95% довірчий інтервал 2,08-2,65) та знижує ризик шлункової метаплазії епітелію в середньому на 27% ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без кишкової метаплазії епітелію шлунку.

Уточнено дані літератури про підвищений ризик виникнення стравоходу Барретта в чоловіків та осіб старше 60 років. Аналіз створеної моделі ризику стравоходу Барретта дав змогу виявити групу пацієнтів жіночої статі до 60 років із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію шлунку та відсутністю *Helicobacter pylori*, які мають високий рівень ризику стравоходу Барретта – 41,8%, та групу чоловіків старше 60 років без кишкової метаплазії епітелію шлунку та наявністю *Helicobacter pylori*, які мають низький рівень ризику стравоходу Барретта – 23,7% (чутливість методу 59,6%, специфічність методу 65,1%, поріг відсічення 0,27).

Практичне значення одержаних результатів. Наявність у пацієнта хронічного атрофічного гастриту з кишковою метаплазією епітелію шлунку, а також відсутність інфікування *Helicobacter pylori* підвищують ризик розвитку стравоходу Барретта. Розрахунок ризику виникнення кишкової метаплазії епітелію стравоходу рекомендовано проводити із використанням розробленої моделі оцінювання ризику розвитку стравоходу Барретта за наявністю таких чинників: чоловіча стать, вік старше 60 років, кишкова метаплазія епітелію шлунку, відсутність інфікування *Helicobacter pylori* (чутливість методу 59,6%, специфічність методу 65,1%, поріг відсічення 0,27). Використання моделі дає змогу диференціювати пацієнтів, для яких достатнім є рутинне ендоскопічне обстеження стравоходу в білому світлі, та тих, які потребують комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу. Згідно з результатами дослідження комплексне ендоскопічне обстеження із застосуванням додаткових методів візуалізації дає можливість прицільно взяти біопсію слизової стравоходу, досягає 98,0% (95% довірчий інтервал 97,0-98,8%) підтверджених заключень при гістологічному дослідженні. Індивідуалізований підхід до вибору методів ендоскопічного обстеження стравоходу знизить економічні витрати та підвищить рівень діагностики стравоходу Барретта.

Результати дослідження впроваджено в практику лікувально-діагностичної роботи Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Медичної клініки «Інновація», у навчальний процес Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, опубліковано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №277-2018 «Морфологічна діагностика стравоходу Барретта».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. На основі аналізу літератури передбачено основні причини розбіжності результатів різних досліджень.

Здобувачем особисто визначені основні напрями дослідження, мету та завдання роботи, способи їх досягнення. Особисто проведено відбір матеріалу для дослідження: 10056 протоколів відеоезофагогастроскопій, з них 3180 з біопсією стравоходу, та 168 аутопсійних стравоходів. Обробка протоколів та дослідження гістологічного матеріалу проведені особисто автором або за його безпосередньою участю.

Автором проведено узагальнення отриманих результатів та їх статистичний аналіз, сформульовано висновки роботи, написано всі розділи дисертації та висвітлено їх у наукових публікаціях.

Морфологічні дослідження (ендоскопічні, гістологічні, гістохімічні дослідження біопсійного та аутопсійного матеріалів) проведені на базі патологоанатомічного відділення центрального госпіталю Військово-медичного управління Служба безпеки України (начальник відділення Т. В. Серга) та на базі Універсальної клініки «Оберіг» (медичний директор д.м.н., професор, заслужений лікар України В. Д. Парій).

Права співавторів публікацій не були порушені, конфлікти інтересів відсутні. Доповідь на науковій конференції підготовлена та здійснена автором самостійно. Матеріали цієї роботи не використовувалися в інших дисертаціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи разом із висновками були представлені та обговорені на VIII Міжнародному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 2019); XIII науково-практичній конференції молодих вчених і студентів ТГМУ ім. Абуали ібни Сино з міжнародною участю (м. Душанбе, Таджикистан, 2018); International Student Conference «Health and Social Sciences» (Рига, Латвія, 2017); IV міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Наука та медицина: сучасний погляд молоді» (м. Алмати, Казахстан, 2017); 86-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, Україна, 2017), міжкафедральному засіданні кафедр патологічної анатомії №1, патологічної анатомії №2, описової та клінічної анатомії, гістології та ембріології, оперативної хірургії та топографічної анатомії, судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2020).

Публікації. Основні положення дисертації викладені в 11 наукових працях, з них 5 статей у виданнях, які рекомендовано МОН України та включено до міжнародних наукометричних баз, 1 з них включено в базу Web of science, 5 робіт у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена українською мовою на 183 сторінках машинописного тексту (основний текст роботи становить 132 сторінки) і складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Список літератури включає 150 джерел (34 кирилицею, 116 латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 28 таблицями та 40 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Діагноз стравохід Барретта (СБ) встановлюється на підставі ендоскопічного та гістологічного досліджень слизової оболонки стравоходу. Існують відмінності в рекомендаціях щодо наявності в біоптаті при СБ метapлазії циліндричним епітелієм і шлункового, і кишкового типів (CLE) (Японія, Велика Британія), або лише за обов'язкової наявності келихоподібних клітин (США, Європа) (The Japan Esophageal Society, 2016, Fitzgerald R. C. et al, 2013, Shaheen N. J. et al, 2016, Koop H. et al, 2014). Тому в дисертаційній роботі дослідження проводилось окремо для випадків зі шлунковою та кишковою метapлазією епітелію стравоходу, а термін СБ застосовувався за наявності келихоподібних клітин, що не суперечить визначенням патології в різних країнах.

Відповідно до мети та поставлених завдань дослідження були відібрані 7396 пацієнтів, яким проведено комплексну відеоезофагогастроуденоскопію з біопсією слизової стравоходу та шлунку та гістологічним дослідженням біоптатів на базі Універсальної клініки «Оберіг» за період 2010-2018 роки. Також у дослідження включено 2660 пацієнтів, яким було проведено рутинну відеоезофагогастроуденоскопію з біопсією слизової стравоходу та гістологічним дослідженням на базі центрального госпіталю Військово-медичного управління Служби безпеки України (ВМУ СБУ) за період 2014-2016 років. Крім того, проведено дослідження стравоходів 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ. Вибірki є випадковими, повторні обстеження пацієнтів у дослідження не включалися.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: злоякісне новоутворення шлунку та стравоходу, діти до 10 років. Випадки аденокарциноми стравоходу включені в дослідження для визначення поширеності патології.

Для виявлення змін епітелію стравоходу на аутопсійному матеріалі використовувався водний розчин Люголя та метиленового синього із подальшим взяттям шматочків у кожному випадку та з ділянок із макроскопічними змінами для гістологічного дослідження.

Матеріал для гістологічного дослідження фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Через добу матеріал проводився в гістопротесорі карусельного типу STP-120. У підготовці гістологічного матеріалу використовувалися також заливочна станція ЕС-350, ротаційний мікротом серії НМ-340Е, автомат Robot-Stainer HMS-740 (MICROM International GmbH). Для мікроскопічного дослідження – мікроскоп Axioskop 40 з фотокамерою AxioCam MRc5 (Karl Zeiss).

У слизовій оболонці стравоходу оцінювали наявність метapластичних, диспластичних, запальних змін.

У слизовій оболонці шлунку визначали наявність, ступінь та стадію атрофії за OLGA, наявність та вираженість кишкової метapлазії епітелію із використанням забарвлення гематоксиліном та еозином, при забарвленні за Романовським-Гімзою виявляли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21 та пакету MedStat.

Довірчі інтервали (ДІ) частот розраховувалися для рівня значущості $p=0,05$.

Перевірка розподілу кількісних показників на нормальність проводилася із використанням описової статистики та критерію Шапіро-Уїлка. У разі порівнянні середніх арифметичних використано *t*-критерій Стюдента. Для порівняння незалежних сукупностей у разі відхиленні розподілу від нормального використано *W*-критерій Вілкоксона, *U*-критерій Манна-Уїтні.

Порівняння номінальних даних проводилося за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона, розраховувався коефіцієнт спряженості Пірсона (*C*), його скоректоване значення (*C'*), сила зв'язку оцінювалася за шкалою Чеддока. Для виявлення відмінностей у групах за віком проведено множинне порівняння груп.

Для кількісного оцінювання ймовірності захворювання за наявності факторів ризику розраховано показник відношення шансів (ВШ). Модель розрахунку ризику кишкової метapлазії епітелію стравоходу створено з використанням логістичного регресійного аналізу. Відмінності показників вважалися статистично значущими за рівня значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні на підставі гістологічного дослідження біопсій було виявлено кишкову метapлазію у 2034 (27,5%, 95% ДІ 26,5-28,5) із 7396 пацієнтів, яким було виконано відеоезофагогастроуденоскопію у 2010-2018 роках в Універсальній клініці «Оберіг». Поширеність СБ становила 275‰ (95% ДІ 265-285‰), що перевищує повідомлення літературних джерел про поширеність СБ (0,4-13,2%) в біопсійному матеріалі (Runge T. M. et al, 2015, Shiota S. et al, 2015, Schneider A. et al, 2016). Аденокарцинома виявлена в 4 (0,05%, 95% ДІ 0,01-0,12%) із 7396 пацієнтів, що становить 0,5‰ (95% ДІ 0,1-1,2‰), та збігається з інформацією з літературних джерел про низьку поширеність аденокарциноми стравоходу (Holmberg D. et al, 2017, Moole H. et al, 2016). У досліджуваній вибірці виявлено дисплазію метapлазованого епітелію низького ступеню в 0,65% (95% ДІ 0,48-0,84%), дисплазію високого ступеню в 0,22% (95% ДІ 0,12-0,34%) з 7396 пацієнтів.

Отримані результати гістологічного дослідження ендоскопічних біопсій стравоходу зображено у вигляді діаграми (рис. 1).

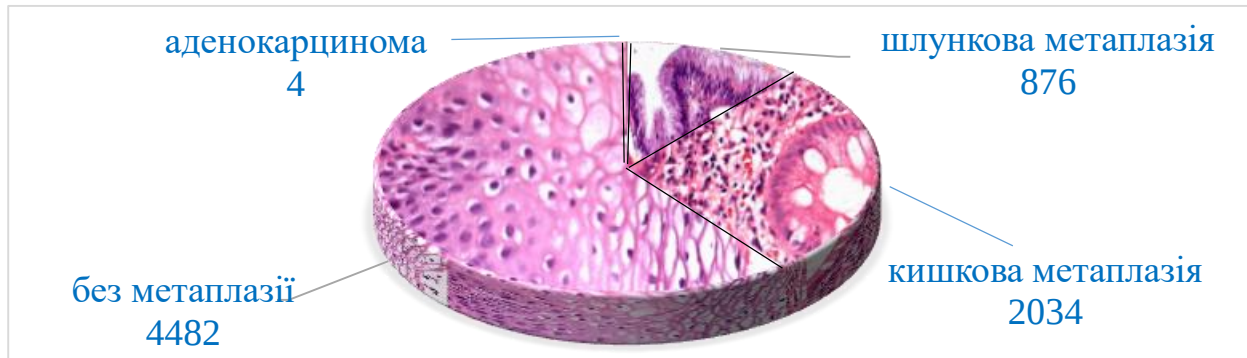


Рисунок 1 – Результати 7396 комплексних відеоезофагогастроскопій з гістологічним підтвердженням змін епітелію стравоходу

Визначення поширеності СБ у дослідженні проведено також в аутопсійних стравоходах 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ. Серед них СБ виявлено в 16,7% (95%ДІ 11,4-22,7%), що менше в порівнянні з результатами виявлення СБ в біопсійному матеріалі. Такі відмінності можна пояснити відсутністю додаткових методів візуалізації: збільшення та NBI-хромоскопії, які використовувалися під час комплексного ендоскопічного дослідження, відсутністю реакції розчину Люголю з глікогеном плоского епітелію стравоходу померлих.

Виявлені в дослідженні висока поширеність СБ, відсутність підвищеної частоти дисплазії в СБ і аденокарциноми стравоходу підтверджують, що передпухлинним станом щодо виникнення аденокарциноми стравоходу варто вважати СБ лише за наявності дисплазії. Співвідношення поширеності СБ та поширеності аденокарциноми стравоходу впливає на вибір тактики ведення пацієнтів зі СБ. Відомо, що діагноз СБ спричиняє психологічний стрес, пацієнти повідомляють про нижчий рівень якості життя в порівнянні з загальною популяцією (Spechler S.J. et al, 2011, Shaheen N. J. et al, 2016). Проведення додаткових ендоскопічних досліджень із біопсіями, ендоскопічних лікувальних маніпуляцій не є виправданими з економічної точки зору, можуть мати ускладнення (стриктури, кровотечі, рецидиви), несуть психоемоційне навантаження для пацієнтів, можуть зумовлювати канцерогенез (Kountouras J. et al, 2017, Subramaniam S. et al, 2017, Nayna L. et al, 2016).

Для виявлення можливих причин розбіжностей даних про поширеність СБ у досліджуваних вибірці з даними літературних джерел, а також для оцінювання інформативності ендоскопічного обстеження в роботі проведено порівняння результатів ендоскопічних обстежень двох медичних закладів міста Києва. Кількість ендоскопічних обстежень була подібна (2437 та 2660 пацієнтів), період однаковий (2014-2016 роки). Під час обстеження використовували однакове ендоскопічне обладнання. Відрізнялися дослідження за методологічним підходом до проведення відеоезофагогастроскопії: комплексне обстеження проводилося кожному пацієнту або лише у випадках виявлення змін під час огляду в білому світлі.

У результаті під час ендоскопічних досліджень у різних установах виявлено зміни слизової стравоходу та взято біопсії в 891 (36,6% з 2437 обстежених) й у 207 (7,8% з 2660 обстежених) пацієнтів (рис. 2).

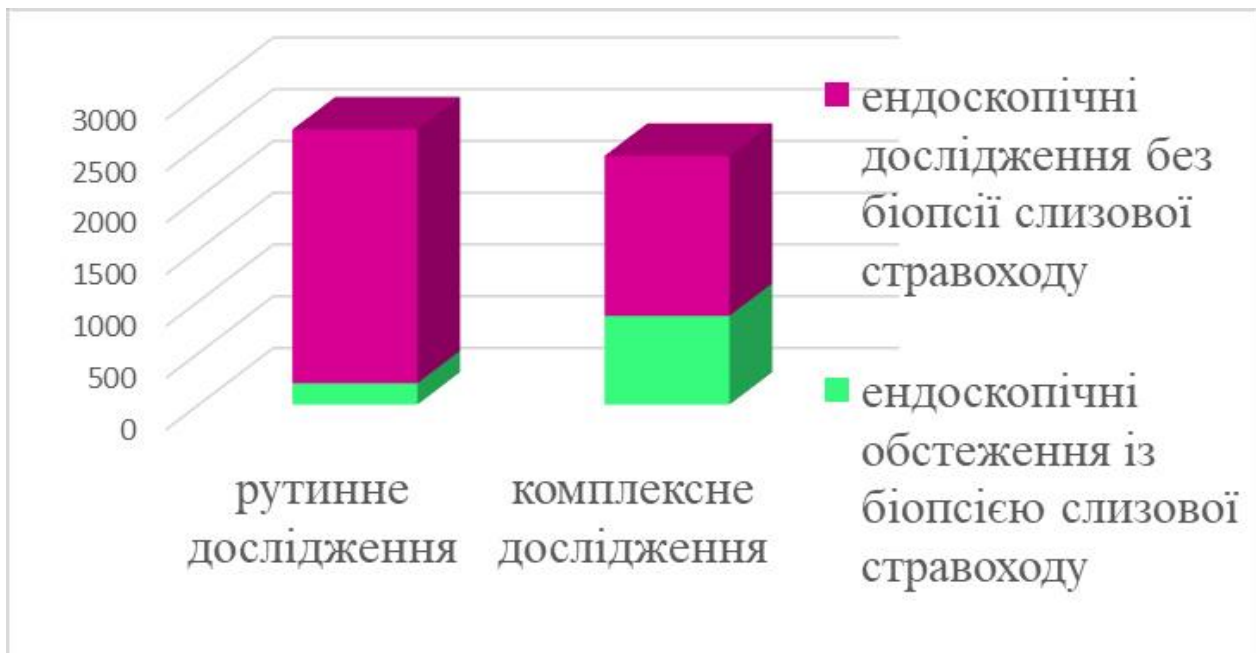


Рисунок 2 – Кількість біопсій стравоходу, які взяті під час проведення рутинних та комплексних відеоезофагогастродуоденоскопій

Сучасне ендоскопічне обладнання за умови використання збільшення та віртуальної і класичної хромоскопії дає змогу запідозрити вже під час огляду не лише наявність, а й тип метаплазії епітелію за наявністю округлих, овальних ямок, мозкоподібного малюнку. У поєднанні з дослідженням судин під час ендоскопічного обстеження ці зміни дають можливість виявити дисплазію в метаплазованому епітелії стравоходу та прицільно взяти біопсію. Але використання додаткових ендоскопічних методів та взяття біопсій обмежуються часом проведення обстеження, ризиком ускладнень у вигляді кровотечі, кашлю, відсутністю садації пацієнта, наявністю протипоказань. Тому, навіть за наявності відповідного обладнання, обирається рутинне ендоскопічне обстеження в білому світлі.

За результатами гістологічного дослідження біопсій, взятих під час проведення комплексних ендоскопічних обстеженнях, CLE було підтверджено в 98,0% (95% ДІ 97,0-98,8%) з 891 пацієнтів, а під час проведення рутинних – у 71,0% (95% ДІ 64,7-77,0%) з 207 пацієнтів.

Під час гістологічного дослідження шлункова метаплазія епітелію стравоходу виявлена в 7,6% з 2437 проти 2,5% від 2660 обстежених. Кишкова метаплазія – у 27,0% проти 2,2% обстежених. Дисплазія метаплазованого епітелію стравоходу – в 1,3% проти 0,8% пацієнтів (рис. 3). Звертає увагу, що частота СБ (5,5%), яка була виявлена під час рутинного обстеження узгоджується з літературними даними про поширеність патології: 2,2-13,2% пацієнтів, які проходили скринінгову езофагогастроскопію (Schoofs N. et al, 2017, Iwakiri K. et al, 2016, Sierra-Arango F. et al, 2019, Jankowski J. et al, 2015).

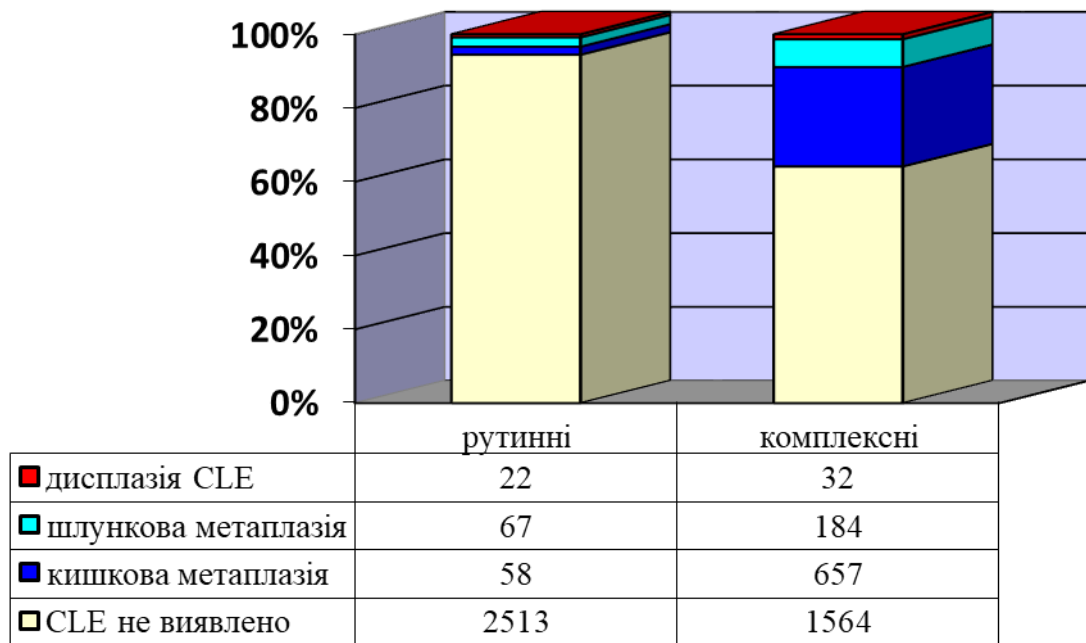


Рисунок 3 – Порівняння частоти виявлення метаплазії та дисплазії епітелію стравоходу за умови проведення комплексного ендоскопічного обстеження кожному пацієнту або лише за наявності змін під час огляду в білому світлі (рутинне дослідження)

Залежність рівня виявлення шлункової метаплазії від обраного методичного підходу під час виконання езофагогастроскопії є слабкою (нормоване значення критерію Пірсона $C'=0,163$), кишкової метаплазії – є відносно сильною (нормоване значення критерію Пірсона $C'=0,475$). Підвищену настороженість щодо виникнення аденокарциноми спричиняють диспластичні зміни епітелію стравоходу, але за різних методологічних підходів, які були проаналізовані в роботі, частота їх виявлення відрізнялася статистично незначуще ($p>0,05$).

За наявності змін слизової проведення рутинної ендоскопії не обмежувалося використанням білого світла для огляду стравоходу, а доповнювалося додатковими методами візуалізації. Тобто у всіх випадках обстежень, за яких було взято біопсію, використовувалися додаткові ендоскопічні методики. Це сприяло виявленню дисплазії метapлазованого епітелію на достатньому рівні. Тому власне рутинну ендоскопію в білому світлі не вбачається доцільним рекомендувати для скринінгу дисплазії. Отже, виконання комплексних ендоскопічних досліджень значуще впливає на рівень діагностики метapластичних змін епітелію стравоходу та використовується для діагностики дисплазії, але вимагає більше часу, в частині випадків потребує проведення седації та рекомендоване Американською Гастроентерологічною Асоціацією лише в пацієнтів із виявленими під час огляду в білому світлі змінами (Spechler S.J. et al, 2011).

Із урахуванням отриманих результатів вбачається необхідним диференціювати групи пацієнтів із високим ризиком СБ, яким буде рекомендоване комплексне ендоскопічне дослідження. Під час ендоскопічного дослідження із подальшим

гістологічним підтвердженням широко та на високому рівні діагностуються передракові стани шлунку: інфікування *H. pylori*, атрофія та кишкова метаплазія епітелію шлунку. Доступність обстеження слизової шлунку та низький рівень ускладнень, у порівнянні із забором біоптатів у стравоході, дають змогу діагностувати в практичній роботі форми хронічного гастриту на високому рівні. Фактори негативного впливу на слизову стравоходу та шлунку частково збігаються. Тому уточнення та виявлення зв'язків між патологією шлунку та стравоходу дозволить прогнозувати ризик кишкової метаплазії слизової стравоходу за результатами обстеження шлунку.

Відомими з літератури чинниками ризику СБ є вік старше 50 або старше 60 років та чоловіча стать (Shaheen N. J. et al, 2016, Critchley-Thorne R. J. et al, 2016). Розподіл пацієнтів у досліджуваній вибірці зі шлунковою, кишковою метаплазією та без метаплазії епітелію стравоходу за віковими категоріями по 10 років представлено на рисунку 4.

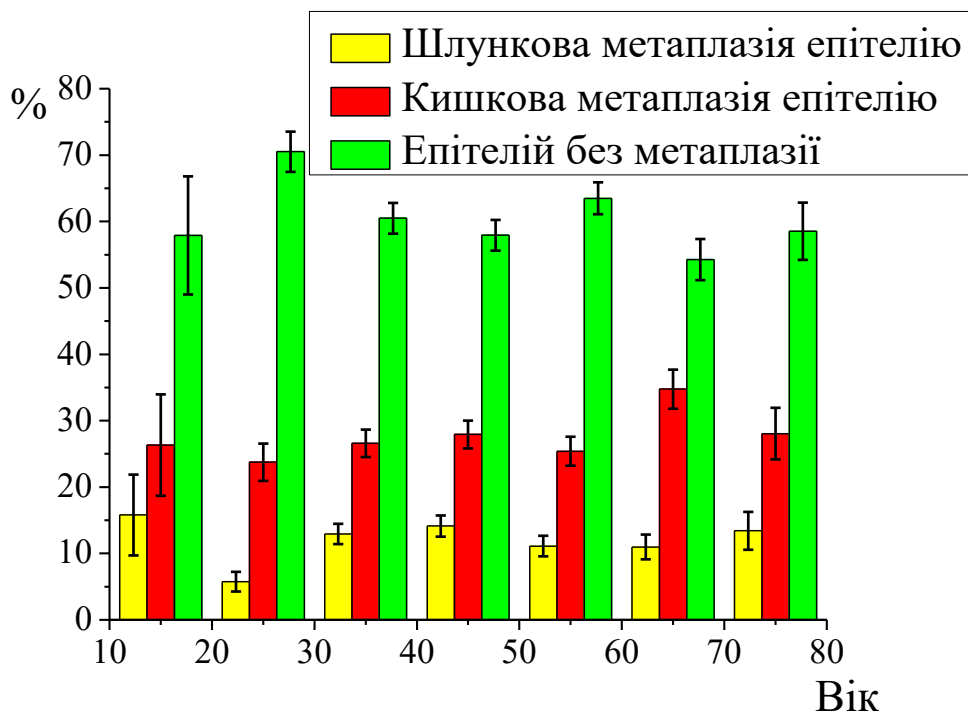


Рисунок 4 – Результати обстеження стравоходу в різних вікових групах

У дослідженні кишкова метаплазія частіше трапляється в пацієнтів старших 60 років ($p < 0,05$), що збігається з літературним даними. Виявлено, що шлункова метаплазія частіше трапляється вже після 30 років ($p < 0,05$). ВІШ розвитку шлункової метаплазії в осіб старше 30 років 1,98 (95% ДІ 1,52-2,58%) у порівнянні з особами віком до 30 років, тобто ризик вищий на 98% ($p < 0,001$). Розрахунок проведено із використанням моделі логістичної регресії, в яку включено всі досліджувані чинники ризику шлункової метаплазії епітелію: інфікування *H. pylori* за відсутності та наявності атрофії слизової шлунку, кишкову метаплазію епітелію шлунку, вік старше 30 років та чоловічу стать (табл. 1).

Таблиця 1 – Розрахунок відношення шансів виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу залежно від досліджуваних факторів ризику

Фактор ризику	Розрахунок для окремого фактору ризику				Розрахунок із моделі логістичної регресії			
	Значу-щість	Відно-шення шансів	95% довірчий інтервал для відношення шансів		Значу-щість	Відно-шення шансів	95% довірчий інтервал для відношення шансів	
Чоловіча стать	0,593	1,04	0,90	1,20	0,515	1,05	0,91	1,21
Вік старше 30 років	<0,001	1,92	1,48	2,50	<0,001	1,98	1,52	2,58
Хронічний <i>Helicobacter pylori</i> асоційований гастрит без атрофії слизової шлунку	0,001	0,70	0,56	0,87	<0,001	0,64	0,50	0,81
Хронічний атрофічний <i>Helicobacter pylori</i> асоційований гастрит	0,651	1,03	0,90	1,19	0,594	0,96	0,82	1,12
Кишкова метаплазія епітелію шлунку	0,023	0,84	0,72	0,98	<0,001	0,73	0,63	0,86

Середній вік пацієнтів із різними типами метаплазії епітелію стравоходу визначено з урахуванням розподілу населення міста Києва та Київської області за віком у 2010-2018 роках, коли ці пацієнти проходили обстеження. Отже, при переведенні на загальну сукупність визначено, що середній вік пацієнтів зі шлунковою метаплазією становить 43 роки (95% ДІ 42,1-44,5), із кишковою метаплазією 44 роки (95% ДІ 43,1-44,7).

Оцінювання розподілу метабластичних змін у пацієнтів за статтю (табл. 2) виявило вищу частоту кишкової метаплазії епітелію стравоходу в чоловіків ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Розподіл пацієнтів залежно від змін епітелію стравоходу та за статтю

Групи пацієнтів	Чоловіки	Жінки	Усього
Зі шлунковою метаплазією	444	432	876
Із кишковою метаплазією	1170	864	2034
Без метаплазії	2070	2412	4482
Усього	3684	3708	7392

Зв'язок СБ з чоловічою статтю має слабку силу (критерій хі-квадрат Пірсона 66,283, нормоване значення коефіцієнта Пірсона $C' 0,133$).

Виявлено відсутність зв'язку частоти шлункової метаплазії епітелію стравоходу від статі ($p > 0,05$) при оцінюванні відокремлено від кишкової метаплазії (див. табл. 1). ВШ розвитку СБ у чоловіків 1,63 (95%ДІ 1,46-1,81) з моделі логістичної регресії (табл.3).

Таблиця 3 – Розрахунок відношення шансів виникнення кишкової метаплазії епітелію стравоходу залежно від інфікування *Helicobacter pylori* за відсутності та наявності атрофії слизової шлунку, кишкової метаплазії епітелію шлунку, віку та статі при оцінюванні факторів окремо та в моделі множинної логістичної регресії

Фактор ризику	Розрахунок для окремого фактору ризику				Розрахунок із моделі логістичної регресії, що включає всі фактори ризику			
	Значущість	Відношення шансів	95% довірчий інтервал для відношення шансів		Значущість	Відношення шансів	95% довірчий інтервал для відношення шансів	
Чоловіча стать	<0,001	1,53	1,38	1,70	0,000	1,63	1,46	1,81
Вік старше 60 років	<0,001	1,35	1,20	1,53	0,000	1,36	1,19	1,55
Хронічний <i>Helicobacter pylori</i> асоційований гастрит без атрофії слизової шлунку	0,001	0,77	0,66	0,89	0,000	0,64	0,54	0,75
Хронічний атрофічний <i>Helicobacter pylori</i> асоційований гастрит	<0,001	0,52	0,47	0,58	0,000	0,34	0,30	0,38
Кишкова метаплазія епітелію шлунку	<0,001	1,81	1,63	2,01	0,000	2,35	2,08	2,65

Отримані результати про вищу поширеність СБ серед чоловіків збігаються з результатами досліджень, які освітлено в літературі (Grady W. M. et al, 2018, Schoofs N. et al, 2017, Krishnamoorthi R. et al, 2018). Хоча трапляються і протилежні результати (Degiovani M. et al, 2019). Відсутність залежності шлункової метаплазії від чоловічої статі, яка була виявлена у власному дослідженні, могла би бути поясненням заниження сили зв'язку патології зі статтю в разі проведення дослідження в сукупності для обох типів метаплазії без виділення окремо шлункового та кишкового типів.

Відомим чинником канцерогенезу в шлунку є інфікованість *H. pylori*. У літературних джерелах трапляються суперечливі повідомлення: у дослідженнях виявляли як негативне, так і протективне значення інфікування *H. pylori* щодо наявності метаплазії епітелію стравоходу (Degiovani M. et al, 2019, Tomasello G. et al, 2017, Holleczeck B. et al, 2019).

Отримані результати власного дослідження про розподіл пацієнтів за типом метапластичних змін та інфікованістю *H. pylori* зображено у вигляді діаграми (рис. 5). Серед обстежених без метаплазії та зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу переважають пацієнти, які інфіковані *H. pylori*.

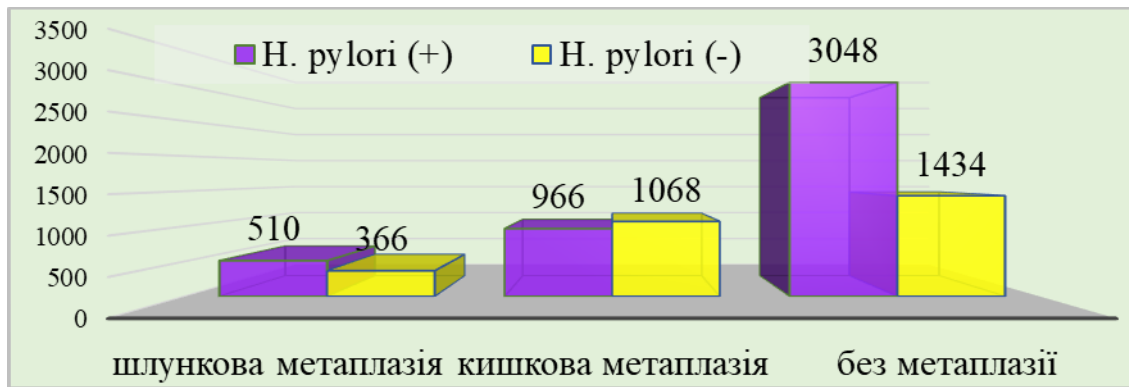


Рисунок 5 – Рівень інфікування *Helicobacter pylori* пацієнтів у групах із шлунковою, кишковою метаплазією та без метаплазії епітелію стравоходу

Розраховано ВШ розвитку обох видів метаплазії епітелію стравоходу залежно від наявності *H. pylori* з використанням моделі логістичної регресії з урахуванням впливу всіх досліджуваних чинників (див. таб. 1, таб. 3).

За результатами дослідження зроблено висновки, що є відмінності у впливі *H. pylori* на розвиток шлункової та кишкової метаплазії, крім того, виявлено відмінність між впливом хронічного *H. pylori* асоційованого гастриту, при якому немає атрофії слизової шлунку, та хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом. Виявлені залежності полягають у наступному. Шлункова метаплазія стравоходу має зворотній зв'язок з *H. pylori* у пацієнтів без атрофії слизової шлунку, тобто її ризик знижується за наявності інфікування (ВШ 0,64, 95% ДІ 0,50-0,81). Зв'язок із хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом не є значущим ($p > 0,05$). Виявлено, що шлункова метаплазія епітелію стравоходу рідше трапляється в пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію шлунку (ВШ 0,73, 95% ДІ 0,63-0,86) у порівнянні з пацієнтами без кишкової метаплазії епітелію шлунку (див. табл. 1).

У літературних джерелах повідомляється і про прямий, і про зворотній характер зв'язку СБ із *H. pylori*. Зворотній зв'язок автори оцінюють як протекторний вплив *H. pylori* щодо СБ. У дисертаційній роботі не проводилося дослідження причинно-наслідкового характеру зв'язку, виявлено, що він є зворотнім та статистично значущим. Ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу нижчий за наявності в пацієнта хронічного *H. pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (ВШ 0,64, 95% ДІ 0,54-0,75) у порівнянні з пацієнтами без *H. pylori* або з атрофією слизової шлунку. У пацієнтів із хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом ризик розвитку стравоходу Барретта нижче втричі (ВШ 0,34, 95% ДІ 0,30-0,38), ніж у пацієнтів без *H. pylori* або без атрофії слизової шлунку (див. табл. 3).

Для кишкової метаплазії епітелію стравоходу виявлено прямий зв'язок з хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію. Останнє пояснюється спільним патогенетичними чинниками за наявності ГЕРХ та може бути використано для підвищення рівня виявлення змін епітелію стравоходу. Уточнений із логістичної моделі зв'язок патології з *H. pylori* може бути причиною суперечливих результатів інших досліджень, у яких не було виключено вплив кишкової метаплазії епітелію шлунку, та рекомендований до використання в прогнозуванні ризику СБ.

Із метою покращення діагностики СБ та для зручності використання отриманих результатів у практичній роботі створено модель прогнозування ризику розвитку СБ (табл. 4).

Таблиця 4 – Розрахунок прогнозованого ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу за наявністю пов'язаних із патологією факторів: інфікування *Helicobacter pylori*, віку старше 60 років, чоловічої статі та кишкової метаплазії епітелію шлунку

Досліджувані фактори				Розрахунок прогнозованого ризику стравоходу Барретта, %
Чоловіча стать	Вік старше 60 років	Кишкова метаплазія епітелію шлунку	Інфікування <i>Helicobacter pylori</i>	
1	1	1	1	38,6
1	1	1	0	60,7
1	1	0	1	23,7
1	1	0	0	43,4
1	0	1	1	32,5
1	0	1	0	54,3
1	0	0	1	19,3
1	0	0	0	37,1
0	1	1	1	27,5
0	1	1	0	48,3
0	1	0	1	15,9
0	1	0	0	31,7
0	0	1	1	22,6
0	0	1	0	41,8
0	0	0	1	12,6
0	0	0	0	26,3

Розрахунок ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу проводився з використанням множинної логістичної регресії. Наявність відомого чинника позначено 1, відсутність – 0.

Для визначення оптимального порогу відсічення створено графік залежності чутливості та специфічності моделі від нього (рис. 6). Поріг відсічення – значення ймовірності діагнозу СБ, нижче якого модель прогнозує відсутність захворювання, а вище – наявність СБ. У разі збільшення чутливості тесту (кількість правильно діагностованих позитивних випадків) зменшується його специфічність (кількість правильно діагностованих негативних випадків). Таким чином, при зниженні порогу відсіку більша кількість пацієнтів зі СБ будуть вірно віднесена в групу ризику, проте також у групу ризику попаде більша кількість здорових. На рисунку 6 позначена точка на ROC-кривій, яка відповідає максимальній сумі чутливості Se і специфічності Sp ($Se=59,6\%$, $Sp=65,1\%$), визначена як оптимальний поріг відсічення – 0,27.

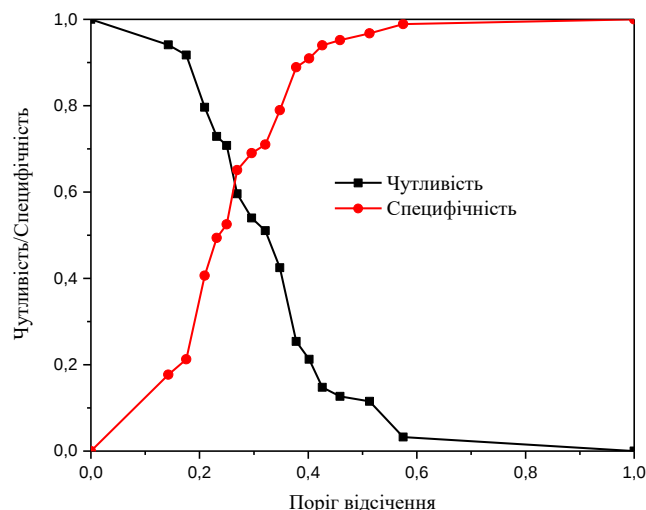


Рисунок 6 – Залежність чутливості та специфічності моделі логістичної регресії від порога відсічення

За показниками віку, статі, наявності *H. pylori* та кишкової метаплазії епітелію шлунку можна оцінити ризик наявності в конкретного пацієнта СБ (див. табл. 4). Та за умови перевищення порогу відсічення 27% провести комплексне ендоскопічне обстеження стравоходу із використанням додаткових методів візуалізації для виявлення кишкової метаплазії епітелію.

У таблиці 4 звертає увагу група жінок до 60 років, яка має ризик СБ 41,8% та потребує використання додаткових методів візуалізації під час ендоскопічного обстеження стравоходу. Підвищений ризик СБ у цій групі спричинений наявністю хронічного атрофічного гастриту із кишковою метаплазією епітелію. Також у жінок цієї групи відсутня інфікованість *H. pylori* на відміну від попередньої групи жінок до 60 років у таблиці, які мали *H. pylori*, але ризик СБ склав 22,6%, що нижче порогу відсічення та не вимагає додаткового дослідження стравоходу. Із літературних повідомлень відомими факторами ризику СБ є чоловіча стать та вік старше 60 років, тобто ця група жінок до 60 років не включалась у групу ризику. Хоча за результатами власного дослідження в них ризик навіть вище, ніж у чоловіків старше 60 років за умови відсутності кишкової метаплазії епітелію слизової шлунку. А за наявності *H. pylori* у чоловіка старше 60 років та відсутності кишкової метаплазії епітелію шлунку ризик СБ 23,7%, що нижче порогу відсічення та не потребує підвищеної настороженості і проведення додаткових обстежень.

Дослідження зв'язків СБ із передраковими станами шлунку дало змогу виявити групу пацієнтів жінок до 60 років, які мають високий рівень ризику СБ, та групу чоловіків старше 60 років, які мають низький рівень ризику СБ, залежно від виявлення в них кишкової метаплазії епітелію шлунку та інфікованості *H. pylori*. Ці результати уточнюють дані літератури про чинники ризику СБ: чоловічу стать та вік старше 60 років.

Отже, проведено дослідження метапластичних змін епітелію стравоходу у випадкових вибірках 7396 та 2660 пацієнтів двох медичних установ із порівнянням результатів та виявленням залежності від методології обстеження, досліджено

слизову оболонку стравоходу в 168 померлих осіб. Виявлено вищий рівень поширеності СБ у порівнянні з даними літератури, що пояснюється проведенням комплексного ендоскопічного обстеження кожному пацієнту у досліджуваній вибірці 7396 осіб. Рівень діагностики СБ залежить від вибору методик ендоскопічного обстеження ($p < 0,05$). Оцінено зв'язок шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу з передраковими станами шлунку: інфікуванням *H. pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку. Це дало змогу диференціювати групи пацієнтів, які мають підвищений ризик СБ, та сформулювати рекомендації для удосконалення діагностики СБ, який є основним передраковим станом аденокарциноми стравоходу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досліджено зв'язки метаплазії епітелію стравоходу із передраковими станами шлунку: інфікуванням *Helicobacter pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку. На підставі отриманих результатів визначено групи пацієнтів із високим ризиком розвитку стравоходу Барретта, яким доцільно проводити комплексне ендоскопічне дослідження стравоходу.

1. Поширеність кишкової метаплазії епітелію в досліджуваній вибірці 275% (95% довірчий інтервал 265-285%). Кишкова метаплазія на 35% частіше трапляється після 60 років (відношення шансів 1,35, 95% довірчий інтервал 1,20-1,53), ніж до 60 років, та на 53% частіше в чоловіків (відношення шансів 1,53, 95% довірчий інтервал 1,38-1,70), ніж у жінок. Шлункова метаплазія на 98% частіше трапляється в осіб старше 30 років, відношення шансів 1,98 (95% довірчий інтервал 1,52-2,58), у порівнянні з особами до 30 років, зв'язку зі статтю не має ($p > 0,05$).

2. У досліджуваній вибірці аденокарцинома стравоходу виявлена в 0,05% (95% довірчий інтервал 0,01-0,12%), дисплазія метаплазованого епітелію стравоходу низького ступеню – в 0,65% (95% довірчий інтервал 0,48-0,84%), дисплазія метаплазованого епітелію стравоходу високого ступеню – в 0,22% (95% довірчий інтервал 0,12-0,34%) з 7396 пацієнтів.

3. Для підвищення рівня діагностики стравоходу Барретта доцільним є проведення комплексних відеоезофагогастроскопій стравоходу, результати яких підтверджуються гістологічним дослідженням частіше (у 98,0% біопсій, 95% довірчий інтервал 97,0-98,8%), ніж при рутинних обстеженнях (у 71,0% біопсій, 95% довірчий інтервал 64,7-77,0%). Вибір методики ендоскопічного дослідження впливає на частоту виявлення кишкової метаплазії епітелію стравоходу (хі-квадрат Пірсона Chi-square 645,40, $p < 0,001$) відносно сильно.

4. Зв'язок кишкової метаплазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori* є зворотнім. Ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу нижче на 36% за наявності в пацієнта хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,54-0,75), ніж у пацієнтів без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. Ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу в пацієнтів із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом нижче втричі (відношення шансів 0,34, 95% довірчий інтервал 0,30-0,38), ніж у пацієнтів без інфікування *Helicobacter pylori* або без атрофії слизової шлунку.

5. Ризик розвитку шлункової метаплазії знижується на 36% за наявності у пацієнта хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,50-0,81, $p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами без інфікування *Helicobacter pylori* та пацієнтами з атрофією слизової шлунку. Шлункова метаплазія епітелію стравоходу не має зв'язку із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом ($p > 0,05$).

6. Ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу вдвічі вищий (відношення шансів 2,35, 95% довірчий інтервал 2,08-2,65) у пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію шлунку в порівнянні з пацієнтами без кишкової метаплазії епітелію шлунку. Ризик розвитку шлункової метаплазії епітелію стравоходу нижчий на 27% (відношення шансів 0,73, 95% довірчий інтервал 0,63-0,86) у пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію шлунку в порівнянні з пацієнтами без кишкової метаплазії епітелію шлунку.

7. Розрахунок ризику розвитку стравоходу Барретта з використанням розробленої в роботі моделі (чутливість методу 59,6%, специфічність методу 65,1%, поріг відсічення 0,27) дає змогу передбачити ймовірність наявності стравоходу Барретта в конкретного пацієнта та диференційовано рекомендувати проведення комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу. Згідно зі створеною моделлю жінки молодше 60 років за наявності хронічного атрофічного гастриту з кишковою метаплазією епітелію шлунку та відсутності *Helicobacter pylori* мають ризик розвитку стравоходу Барретта 41,8% та потребують застосування додаткових ендоскопічних методів візуалізації при обстеженні стравоходу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Терещенко Т. В. *, Курик О. Г., Яковенко В. О. Стравохід Барретта: сучасний стан проблеми. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Вип. 4(1). С. 284–289. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, разом зі співавторами сформульовано висновки, підготовлено до друку).

2. Курик О. Г., Коломоєць М. Ю., Яковенко В. О., Терещенко Т. В., Ткаченко Р. П. Клініко-морфологічна діагностика стравоходу Барретта. *Клінічна хірургія*. 2018. № 7. С. 9–12. doi: 10.26779/2522-1396.2018.07.09 (Здобувачем проведено гістологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, проведено статистичний аналіз, разом зі співавторами сформульовано висновки, підготовлено до друку).

3. Терещенко Т. В., Курик О. Г. Морфологічна діагностика стравоходу Барретта при скринінговому ендоскопічному дослідженні. *Art of Medicine*. 2018. № 3(7). С. 140–144. (Здобувачем проведено гістологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, проведено статистичний аналіз, сформульовано висновки).

4. Серга Т. В., Курик О. Г., Яковенко В. О. та ін. Поширеність стравоходу Барретта, його зв'язок із хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом, атрофією та метаплазією слизової оболонки шлунка. *Клінічна та профілактична медицина*. 2019. № 2(8). С. 77–89. doi: 10.31612/2616-4868.2(8).2019.09 (Здобувачем проведено гістологічне та гістохімічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, проведено статистичний аналіз, сформульовано висновки).

*тепер Серга Т. В.

5. Serha T. V., Kuryk O. H., Yakovenko V. O., Tkachenko R. P. Risk of Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *World of Medicine and Biology*. ** 2020. No. 71. P. 120–124. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-120-124 (Здобувачем проведено дослідження матеріалу, оброблено результати дослідження, проведено статистичний аналіз, сформульовано висновки, підготовлено та подано публікацію до друку).

6. Tereshchenko T. Morphological diagnostic of Barrett's esophagus. *Health and Social Sciences: abstract book of International Student Conference, Riga, 5 April 2016. Riga, Latvia: Health Sciences, 2017. P. 52. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, сформулювала висновки).*

7. Терещенко Т. В., Яковенко В. А. Диагностика пищевода Барретта. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи: сборник тезисов IV международной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Алматы, 20-21 апр. 2017 г. Алматы, Казахстан, 2017. С. 615–616. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, сформулювала висновки).*

8. Терещенко Т. В. Стравохід Барретта: ендоскопічна й морфологічна діагностика. *Інновації в медицині : тези доп. 86-ої наук.-практ. конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 23-24 бер. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 134–135. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, сформулювала висновки).*

9. Терещенко Т. В. Диагностика пищевода Барретта: эндоскопические и морфологические параллели. *Медицинская наука: новые возможности: материалы XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апреля 2018 г. Душанбе, Таджикистан, 2018. С. 301. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, сформулювала висновки).*

10. Serha T.V., Kuryk O.G., Yakovenko V.O. Comparison of effectiveness of Barrett's esophagus diagnostic. *Implementation of modern medical science achievements in the practice of health care : abstract book of VIII International Congress, Kyiv, 17-19 April 2019. Kyiv, 2019. P. 45. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, сформулювала висновки, виступила із доповіддю).*

11. Курик О. Г., Коломоець М. Ю., Яковенко В. О., Ткаченко Р. П., Баздирєв В. В., Терещенко Т. В. *Морфологічна діагностика стравоходу Барретта: інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я № 277-2018, вип. 2, Патологічна анатомія. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2018. 4 с. (Здобувач провела гістологічне дослідження препаратів, обробила результати дослідження, провела статистичний аналіз, разом зі співавторами сформулювала висновки).*

АНОТАЦІЯ

Серга Т.В. Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 2021.

У вибірці 7396 пацієнтів виявлено стравохід Барретта в 27,5% (95% ДІ 26,5-28,5%), аденокарциному стравоходу – в 0,05%, дисплазію метаплазованого епітелію стравоходу низького ступеню – в 0,65%, високого ступеню – в 0,22%. При дослідженні аутопсійного матеріалу стравохід Барретта виявлено в 16,7% із 168 випадків.

Ризик кишкової метаблазії епітелію стравоходу за наявності *Helicobacter pylori* знижується, а за наявності кишкової метаблазії епітелію шлунку підвищується. Ризик шлункової метаблазії знижується за наявності хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку. Кишкова метаблазія епітелію стравоходу частіше трапляється після 60 років та в чоловіків. Шлункова метаблазія частіше трапляється після 30 років, зв'язку зі статтю не має.

Створено модель визначення ризику кишкової метаблазії епітелію стравоходу на основі наявності факторів: інфікування *Helicobacter pylori*, віку старше 60 років, чоловічої статі та кишкової метаблазії епітелію шлунку.

Ключові слова: стравохід Барретта, метаблазія, дисплазія, аденокарцинома стравоходу, *Helicobacter pylori*.

АННОТАЦИЯ

Серга Т.В. Распространенность, морфологическая оценка метабластических и диспластических изменений эпителия при пищеводе Барретта, их связь с хроническим *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 «Патологическая анатомия». – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 2021.

В выборке 7396 пациентов выявлено пищевод Барретта в 27,5% (95% ДИ 26,5-28,5%), аденокарциному пищевода – в 0,05%, дисплазию метаблазированного эпителия пищевода низкой степени – в 0,65%, высокой степени – в 0,22%. При исследовании аутопсийного материала пищевод Барретта выявлено в 16,7% из 168 случаев.

Риск кишечной метаблазии эпителия пищевода при наличии *Helicobacter pylori* снижается, а при наличии кишечной метаблазии эпителия желудка повышается. Риск желудочной метаблазии снижается при наличии хронического *Helicobacter pylori* ассоциированного гастрита без атрофии слизистой желудка. Кишечная метаблазия эпителия пищевода чаще встречается после 60 лет и у мужчин. Желудочная метаблазия чаще встречается после 30 лет, связи с полом нет.

Создана модель определения риска кишечной метаплазии эпителия пищевода на основании наличия факторов: инфицирования *Helicobacter pylori*, возраста старше 60 лет, мужского пола и кишечной метаплазии эпителия желудка.

Ключевые слова: пищевод Барретта, метаплазия, дисплазия, аденокарцинома пищевода, *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

Serha T. V. Prevalence, morphological assessment of metaplastic and dysplastic changes of the epithelium in Barrett's esophagus, their dependence on the chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) on the specialty 14.03.02 «Pathological anatomy». – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

In the dissertation work the connections of esophageal epithelial metaplasia with *Helicobacter pylori*, atrophy and intestinal metaplasia of gastric mucosal epithelium, sex and age are investigated. Based on the obtained results, risk groups for the development of Barrett's esophagus were identified, they should be subjected to a comprehensive endoscopic examination of the esophagus.

The study included 7396 patients who underwent a comprehensive videoesophagogastroduodenoscopy at the Universal Clinic "Oberig" for the period 2010-2018. The study also included a sample of 2660 patients who underwent routine videoesophagogastroduodenoscopy at the Central Hospital of the Military Medical Department of the Security Service of Ukraine for the period 2014-2016.

The esophaguses of 168 dead in the central hospital of the Military Medical Department of the Security Service of Ukraine were also examined by histological examination of necropsies.

Among 7396 patients over 9 years, a high prevalence of Barrett's esophagus was found to be 275‰ (95% confidence interval 265-285‰). Examination of the autopsy material revealed Barrett's esophagus in 16.7% (95% confidence interval 11.4-22.7%) of 168 cases. The higher percentage of detection of changes in the study of biopsies is due to the use of high optical magnification and narrow-band imaging in endoscopic examination. Intestinal metaplasia is more common ($p < 0,001$) after 60 years, odds ratio 1.35 (95% confidence interval 1.20-1.53), compared with patients under 60, and in men, odds ratio 1.53 (95% confidence interval 1.38-1.70), compared with women. Gastric metaplasia is more common ($p < 0,001$) in persons older than 30 years, odds ratio 1.98 (95% confidence interval 1.52-2.58), compared with persons under 30 years, has no connection with sex ($p > 0.05$).

Esophageal adenocarcinoma was detected in 0.05% (95% confidence interval 0.01-0.12%), the low grade dysplasia of the metaplastic epithelium of the esophagus - in 0.65% (95% confidence interval 0.48-0.84%), the high grade dysplasia of the metaplastic epithelium of the esophagus – in 0.22% (95% confidence interval 0.12-0.34%) of 7396 patients.

Comparison of complex and routine endoscopic examinations revealed that conducting complex videoesophagogastroduodenoscopy in each case of examination gives high accuracy of examination, which coincides with the detected microscopic changes in 98.0% (95% confidence interval 97.0-98.8%), compared with routine examination (71.0%, 95%

confidence interval 64.7-77.0%). The choice of endoscopic examination method affects the frequency of detection of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium ($p < 0.001$) relatively strongly.

The connection between intestinal metaplasia of the esophageal epithelium and *Helicobacter pylori* is inverse. The risk of intestinal esophageal epithelial metaplasia is lower in the presence of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis without gastric mucosal atrophy (odds ratio 0.64, 95% confidence interval 0.54-0.75). The risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium is three times lower in patients with chronic atrophic *Helicobacter pylori* associated gastritis (odds ratio 0.34, 95% confidence interval 0.30-0.38).

The risk of gastric metaplasia is reduced in the presence of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis without gastric mucosal atrophy (odds ratio 0.64 95% confidence interval 0.50-0.81, $p < 0.001$).

The risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium is twice as high (odds ratio 2.35, 95% confidence interval 2.08-2.65) in patients with intestinal metaplasia of the gastric epithelium compared with patients without intestinal metaplasia of the gastric epithelium. The risk of gastric metaplasia of the esophageal epithelium is lower (odds ratio 0.73, 95% confidence interval 0.63-0.86) in patients with intestinal metaplasia of the gastric.

A model for determining the risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium based on the presence of risk factors and their combinations was proposed (sensitivity of the method Se 59.6%, specificity of the method Sp 65.1%, cut-off threshold 0.27). Research of the relationship between Barrett's esophagus and precancerous gastric conditions revealed a group of women under 60 years of age who have a high risk of Barrett's esophagus 41.8% because of the presence of intestinal metaplasia of the gastric epithelium and absence of *Helicobacter pylori* infection.

The results of the study are implemented in the medical-diagnostic work and educational process, the algorithm for predicting the probability of Barrett's esophagus is recommended for use by endoscopists, general practitioners, gastroenterologists.

Key words: Barrett's esophagus, metaplasia, dysplasia, esophageal adenocarcinoma, *Helicobacter pylori*.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМУ СБУ	- Військово-медичне управління Служби безпеки України
ВШ	- відношення шансів
ДІ	- довірчий інтервал
СБ	- стравохід Барретта
СІ	- довірчий інтервал
CLE	- метаплазія циліндричним епітелієм
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
NBI	- відеоезофагогастроскопія у вузькосмуговому спектрі
OR	- відношення шансів
Se	- чутливість
Sp	- специфічність