

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. Богомольця
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕРГА ТЕТЯНА ВІЛОРІЙВНА

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

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

14.03.02 - патологічна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т.В. Серга

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Курик Олена Георгіївна

Київ - 2020

АНОТАЦІЯ

Серга Тетяна Вілоріївна. Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним Helicobacter pylori асоційованим гастритом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2020.

Стравохід Барретта належить до передракових станів аденокарциноми стравоходу. Його діагностика базується на гістологічному дослідженні біоптатів, які взято під час езофагогастродуоденоскопії. Особливістю патології є відсутність специфічних скарг у пацієнтів, діагноз встановлюється при скринінговому ендоскопічному обстеженні стравоходу. Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики стравоходу Барретта. Із цією метою проведено визначення ендоскопічних і гістологічних відповідностей при виявленні метапластичних змін епітелію стравоходу та оцінено зв'язок патології з передраковими станами шлунка: інфікуванням *H. pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку.

У досліджувану вибірку включено 7396 пацієнтів, яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію гастроскопами Olympus Q160-Z, Olympus EVIS EXERA II з вузькоспектральною візуалізацією, хромоскопією оцтовою кислотою, із використанням високого оптичного збільшення, взяттям біоптатів слизової оболонки стравоходу та шлунку, проведенням гістологічного дослідження біоптатів на базі Універсальної клініки «Оберіг» за період 2010-2018 роки. У дослідження також включена

вибірка 2660 пацієнтів, яким було проведено рутинну відеоезофагогастродуоденоскопію апаратом Olympus EVIS EXERA II із взяттям та гістологічним дослідженням біоптатів слизової стравоходу на базі центрального госпіталю Військово-медичного управління Служби безпеки України за період 2014-2016 років. Також досліджено стравоходи 168 померлих осіб у центральному госпіталі Військово-медичного управління Служби безпеки України із використанням забарвлення макропрепарату стравоходу метиленовим синім і водним розчином Люголю та гістологічним дослідженням некропсій.

У дослідження були включені показники: вік, стать пацієнта, наявність метаплазованої ділянки слизової стравоходу при ендоскопічному дослідженні або огляді аутопсійного матеріалу. При гістологічному дослідженні визначено тип метаплазії та наявність і ступінь дисплазії епітелію стравоходу, наявність передракових станів шлунку: інфікування *Helicobacter pylori*, атрофії та кишкової метаплазії епітелію шлунку. Статистична обробка результатів проводилась із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21 та з використанням пакету MedStat.

З урахуванням розбіжностей у трактуванні поняття стравоходу Барретта в літературних джерелах у дослідженні оцінювання отриманих результатів проводилося й в сукупності, й окремо для випадків шлункової та кишкової метаплазій епітелію стравоходу із використанням статистичних методів обробки даних для кожного виду метаплазії.

У випадковій неповторній вибірці 7396 пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг», яким проведено скринінгове ендоскопічне обстеження стравоходу у 2010-2018 роках, у 275% (95% довірчий інтервал 265-285%) виявлено стравохід Барретта. При дослідженні аутопсійного матеріалу стравохід Барретта виявлено у 167% (95% довірчий інтервал 114-227%) із 168 випадків секційного матеріалу виявлено метаплазію епітелію стравоходу, що менше, порівнянюючи з результатами виявлення стравоходу Барретта в

біопсійному матеріалі. Такі відмінності можна пояснити відсутністю додаткових методів збільшення та NBI-хромоскопії, які використовувалися при комплексному ендоскопічному дослідженні, відсутністю реакції розчину Люголю із глікогеном плоского епітелію стравоходу померлих.

Серед 7396 пацієнтів, яким було проведене комплексне ендоскопічне обстеження протягом 9 років в Універсальній клініці «Оберіг», аденокарцинома виявлена в 4 (0,05%, 95% довірчий інтервал 0,01-0,12%) пацієнтів, що становить 0,5% (95% довірчий інтервал 0,1-1,2%). У досліджуваній вибірці виявлено дисплазію метapлазованого епітелію низького ступеню в 0,65% (95% довірчий інтервал 0,48-0,84%), дисплазію високого ступеню в 0,22% (95% довірчий інтервал 0,12-0,34%) із 7396 пацієнтів.

Виявлені в дослідженні висока поширеність стравоходу Барретта, відсутність підвищеної частоти дисплазії в метapлазованому епітелії й аденокарциноми стравоходу в досліджуваній вибірці підтверджують, що передпухлинним станом щодо виникнення аденокарциноми стравоходу варто вважати стравохід Барретта лише за наявності дисплазії. Співвідношення поширеності стравоходу Барретта та поширеності аденокарциноми стравоходу впливає на вибір тактики ведення пацієнтів зі стравоходом Барретта.

Порівняння методик ендоскопічних досліджень виявило, що проведення комплексних відеоезофагогастроскопій кожному пацієнту дає високу точність результатів обстеження, які збігаються з гістологічним заключенням у 98,0% (95% довірчий інтервал 97,0-98,8%), а при рутинному обстеженні - у 71,0% (95% довірчий інтервал 64,7-77,0%) хворих. Вибір методики ендоскопічного обстеження статистично відносно сильно впливає на частоту виявлення кишкової метapлазії епітелію стравоходу (хі-квадрат Пірсона Chi-square 645,40, $p < 0,001$, нормоване значення коефіцієнта Пірсона C' 0,475). Водночас, незалежно від використаних методів ендоскопічного

дослідження, диспластичні зміни в метapлазованих ділянках слизової стравоходу виявляються на однаковому рівні ($p > 0,05$).

У дослідженні проведено визначення зв'язку метapлазії епітелію стравоходу із чинниками, які дають можливість передбачити ризик наявності змін у стравоході і відповідно сформуванати групу пацієнтів, які мають вищий ризик виникнення стравоходу Барретта. Оцінено зв'язок шлункової та кишкової метapлазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori*, про який мають місце суперечливі повідомлення в літературі, хронічним атрофічним гастритом, кишковою метapлазією епітелію шлунку, а також із відомими факторами ризику стравоходу Барретта: чоловічою статтю та віком старше 60 років.

Уточнено суперечливі літературні повідомлення про зв'язок кишкової метapлазії епітелію стравоходу із *Helicobacter pylori*, який є зворотнім. Ризик кишкової метapлазії епітелію стравоходу знижується за наявності хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,54-0,75), порівнюючи з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. Та є втричі нижчим у пацієнтів із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом (відношення шансів 0,34, 95% довірчий інтервал 0,30-0,38), порівнюючи із пацієнтами без *Helicobacter pylori* або без атрофії слизової шлунку.

Ризик шлункової метapлазії знижується за наявності хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,50-0,81), порівнюючи із пацієнтами без інфікування *Helicobacter pylori* та пацієнтами із атрофією слизової шлунку. *Helicobacter pylori* не має зв'язку із шлунковою метapлазією епітелію стравоходу у пацієнтів з атрофією слизової шлунку ($p > 0,05$).

Виявлено, що хронічний атрофічний гастрит з кишковою метapлазією епітелію підвищує ризик кишкової метapлазії епітелію стравоходу удвічі

(відношення шансів 2,35, 95% довірчий інтервал 2,08-2,65) у порівнянні з пацієнтами без кишкової метаплазії епітелію шлунку.

Виявлено відмінності у зв'язках шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю та віком. Для кишкової метаплазії зв'язок із чоловічою статтю є статистично значущим ($p < 0,05$), для шлункової не є значущим ($p > 0,05$). Шлункова метаплазія епітелію стравоходу частіше трапляється після 30 років, кишкова - після 60 років.

У роботі запропоновано модель оцінки ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу на основі наявності факторів ризику та їх комбінацій (чутливість методу Se 59,6%, специфічність методу Sp 65,1%, поріг відсічення 0,27).

Прогнозований із моделі логістичного регресійного аналізу ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу за наявності всіх досліджуваних чинників (чоловіча стать, вік старше 60 років, хронічний атрофічний гастрит із кишковою метаплазією епітелію, відсутність інфікування *Helicobacter pylori*) становить 60,7%, за їх мінімального впливу - 12%.

Аналіз ризику розвитку стравоходу Барретта з моделі, яка запропонована в роботі, дав змогу виявити групу пацієнтів жінок до 60 років, які мають високий рівень ризику стравоходу Барретта 41,8% за наявності кишкової метаплазії епітелію шлунку та інфікованості *Helicobacter pylori*, та групу чоловіків старше 60 років, які мають низький рівень ризику стравоходу Барретта 23,7% за відсутності кишкової метаплазії епітелію шлунку та наявності *Helicobacter pylori*.

З урахуванням отриманих даних про те, що рівень діагностики метапластичних змін епітелію стравоходу значно зростає при використанні додаткових ендоскопічних методів візуалізації, рекомендовано їх застосовувати під час обстеження пацієнтів, у яких за запропонованою моделлю виявлено високий ризик розвитку стравоходу Барретта.

Використання розробленої моделі оцінювання ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу за показниками віку, статі, інфікування *Helicobacter pylori*, хронічного атрофічного гастриту із кишковою метаплазією удосконалить діагностику стравоходу Барретта.

Результати дослідження впроваджено в лікувально - діагностичну роботу та навчальний процес, модель прогнозування ризику стравоходу Барретта рекомендовано для використання лікарями ендоскопістами, лікарями загальної практики, лікарями гастроентерологами.

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

SUMMARY

Serha Tetiana Viloriiivna. 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 (Doctor of Philosophy) on the specialty 14.03.02 «Pathological anatomy». – O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine, Lviv 2020.

Barrett's esophagus refers to precancerous conditions of esophageal adenocarcinoma. Its diagnosis is based on histological examination of biopsies taken during esophagogastroduodenoscopy. The peculiarity of the pathology is the absence of specific complaints in patients, the diagnosis is established by screening endoscopic examination of the esophagus. The dissertation is devoted to the improvement of Barrett's esophageal diagnosis. According to this aim, endoscopic

and histological correspondences in the detection of metaplastic changes in the esophageal epithelium were determined and the relationship of pathology with precancerous gastric conditions: *Helicobacter pylori* infection, atrophy and intestinal metaplasia of the gastric mucosal epithelium, were evaluated.

The research included 7396 patients who underwent a comprehensive videoesophagogastroduodenoscopy with gastroscopes Olympus Q160-Z, Olympus EVIS EXERA II with narrow-band imaging, acetic acid chromoscopy, using high optical magnification, at the Universal Clinic "Oberig" for the period 2010-2018. The study also included a sample of 2660 patients who underwent routine video esophagogastroduodenoscopy with Olympus EVIS EXERA II with histological examination of biopsies of the esophageal mucosa at the central Hospital of the Military Medical Department of the Security Service of Ukraine for 2014-2016. In addition, to determine the prevalence of metaplastic changes in the esophageal epithelium, samples of 168 autopsies in the central hospital of the Military Medical Department of the Security Service of Ukraine were researched.

The study included indicators: age, sex of the patient, the presence of a metaplastic area of the esophageal mucosa on endoscopic examination or examination of autopsy material. Histological examination determined the type of metaplasia and the presence and degree of dysplasia of the esophageal epithelium, the presence of precancerous conditions of the stomach: *Helicobacter pylori* infection, atrophy and intestinal metaplasia of the gastric epithelium. Statistical processing of the results was performed using IBM SPSS Statistics 21 software and using the MedStat package.

Given the differences in the interpretation of the concept of Barrett's esophagus in the literature in the study, the evaluation of the results was performed together and separately for cases of gastric and intestinal metaplasia of the esophageal epithelium using statistical data processing methods for each type of metaplasia.

In a random sample of 7396 patients of the Universal Clinic "Oberig", who underwent screening endoscopic examination of the esophagus in 2010-2018, 275‰ (95% confidence interval 265-285‰) found Barrett's esophagus. Examination of autopsy material revealed Barrett's esophagus in 167‰ (95% confidence interval 114-227‰) of 168 cases of sectional material revealed esophageal epithelial metaplasia, which is less than the results of detection of Barrett's esophagus in biopsy material. Such differences can be explained by the lack of additional methods of magnification and narrow-band imaging, which were used in a complex endoscopic examination, the lack of reaction of Lugol's solution with glycogen of the squamous epithelium of the esophagus at the autopsies.

Among 7396 patients who underwent a complex endoscopic examination for 9 years at the Universal Clinic "Oberig", adenocarcinoma was detected in 4 patients, which is 0.5‰ (95% confidence interval 0.1-1.2‰). In the studied sample revealed low degree dysplasia of the metaplastic epithelium in 0.65% (95% confidence interval 0.48-0.84%), high degree dysplasia in 0.22% (95% confidence interval 0.12-0.34%) of 7396 patients.

The high prevalence of Barrett's esophagus, the absence of an increased incidence of Barrett's esophageal dysplasia and esophageal adenocarcinoma in the study confirmed that the precancerous condition for esophageal adenocarcinoma should be considered Barrett's esophagus only with the presence of dysplasia. The ratio of the prevalence of Barrett's esophagus and the prevalence of esophageal adenocarcinoma affects the choice of management of patients with Barrett's esophagus.

Comparison of endoscopic examinations revealed that complex videoesophagogastrosopies of each patient give high accuracy of examination results, which coincide with the histological conclusion in 98.0% (95% confidence interval 97.0-98.8%), and in routine examination – in 71, 0% (95% confidence interval 64.7-77.0%). The choice of endoscopic examination method statistically has a relatively strong effect on the frequency of detection of intestinal metaplasia

of the esophageal epithelium ($p < 0.001$). Regardless of the methods used in endoscopic examination, dysplastic changes in the metaplastic areas of the esophageal mucosa are found at the same level ($p > 0.05$).

The study determined the association of metaplasia of esophageal mucosa with factors that predict the risk of changes in the esophagus and, accordingly, groups of patients who have a higher risk of Barrett's esophagus were formed. The associations of gastric and intestinal metaplasia of the esophageal epithelium with *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia of the gastric epithelium, and with known risk factors for Barrett's esophagus: male and elder age, were assessed.

Contradictory literature reports on the association of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium with *Helicobacter pylori*, which is inverse, have been clarified. The risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium is reduced in the presence of chronic *Helicobacter pylori* -associated gastritis without atrophy of the gastric mucosa (odds ratio 0.64, 95% confidence interval 0.54-0.75) compared with patients without *Helicobacter pylori* or atrophy of the gastric mucosa. However, it is three times lower in patients with chronic atrophic *Helicobacter pylori* -associated gastritis (odds ratio 0.34, 95% confidence interval 0.30-0.38) compared with patients without *Helicobacter pylori* or without atrophy of the gastric mucosa.

The risk of gastric metaplasia is reduced in the presence of chronic *Helicobacter pylori* -associated gastritis without atrophy of the gastric mucosa (odds ratio 0.64, 95% confidence interval 0.50-0.81) compared with patients without *Helicobacter pylori* infection and patients with atrophy of the gastric mucosa. *Helicobacter pylori* has no association with gastric metaplasia of the esophageal epithelium in patients with atrophy of the gastric mucosa ($p > 0.05$).

It was found that chronic atrophic gastritis with intestinal epithelial metaplasia increases the risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium

twice (odds ratio 2.35, 95% confidence interval 2.08-2.65) compared with patients without intestinal metaplasia of the gastric epithelium.

Differences were found in the association of gastric and intestinal metaplasia of the esophageal epithelium with male and age. For intestinal metaplasia, the relationship with male is statistically significant ($p < 0.05$), for gastric metaplasia is not significant ($p > 0.05$). Gastric metaplasia of the esophageal epithelium is more common after 30 years, intestinal - after 60 years.

The model for assessing the risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium based on the presence of risk factors and their combinations (sensitivity of the method 59.6%, specificity of the method 65.1%, cut-off threshold 0.27) was proposed.

Predicted from the model of logistic regression analysis the risk of intestinal metaplasia of the esophageal epithelium in the presence of all studied factors (male, age over 60 years, chronic atrophic gastritis with intestinal epithelial metaplasia, absence of *Helicobacter pylori*) is 60.7%, with their minimal impact - 12%.

Analysis of the risk of Barrett's esophagus from the model proposed in the work revealed a group of patients under 60 years of age who have a high risk of Barrett's esophagus 41.8% in the presence of intestinal metaplasia of the gastric mucosa and *Helicobacter pylori* infection, and a group of men over 60 years have a low risk of Barrett's esophagus 23.7% in the absence of intestinal metaplasia of the gastric epithelium and the presence of *Helicobacter pylori*.

Given the data that the level of diagnosis of metaplastic changes in the esophageal epithelium increases significantly with the use of additional endoscopic imaging methods, it is recommended to use them in the examination of patients who have a high risk of Barrett's esophagus.

Detection of chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia of the gastric epithelium and the absence of *Helicobacter pylori* infection is the basis for the use of additional endoscopic techniques to detect intestinal metaplasia of the

esophageal epithelium in a patient. The use of the developed model for assessing the risk of intestinal metaplasia by indicators of age, sex, *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia will improve the diagnosis of Barrett's esophagus.

The results of the study are implemented in medical - diagnostic work and educational process, the model of Barrett 's esophageal risk prediction is recommended for use by endoscopists, family doctors, gastroenterologists.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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.

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.

3. Терещенко Т. В., Курик О. Г. Морфологічна діагностика стравоходу Барретта при скринінговому ендоскопічному дослідженні. *Art of Medicine*. 2018. № 3(7). С. 140–144.

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.

*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.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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.

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.

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.

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.

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.

**видання включено до наукометричної бази Web of Science

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

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 в сфері охорони здоров'я № 277-2018, вип. 2, Патологічна анатомія. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2018. 4 с.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 СТРАВОХІД БАРРЕТТА. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Поширеність стравоходу Барретта в Україні і світі	27
1.2 Сучасні методи діагностики та контролю метапластичних змін епітелію стравоходу	32
1.3 Прогностичне значення стравоходу Барретта	36
1.4 Чинники ризику стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу	43
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Методичний підхід	51
2.2 Загальна характеристика пацієнтів у дослідженні	52
2.3 Методи досліджень, які використовувалися при обстеженні стравоходу та шлунку	56
2.3.1 Патоморфологічне дослідження аутопсійного матеріалу	59
2.3.2 Гістологічне дослідження. Оцінювання гістологічних змін у стравоході та в шлунку	58
2.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів	59
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ МЕТАПЛАСТИЧНИХ, ДИСПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІУ ТА АДЕНОКАРЦИНОМИ СТРАВОХОДУ В ДОСЛІДЖУВАНИХ ВИБІРКАХ	63
3.1 Поширеність метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу в досліджуваній вибірці за результатами ендоскопічного та гістологічного досліджень при проведенні комплексної езофагогастродуоденоскопії кожному пацієнту	64

- 3.2 Поширеність метаплазій епітелію стравоходу шлункового та кишкового типів у досліджуваній вибірковій сукупності залежно від статі 68
- 3.3 Поширеність метаплазій епітелію стравоходу шлункового та кишкового типів у досліджуваній вибірці залежно від віку 73
- 3.4 Виявлення стравоходу Барретта при аутопсії померлих у центральному госпіталі Військово-медичного управління Служби безпеки України 81
- 3.5 Поширеність аденокарциноми стравоходу у вибірковій сукупності пацієнтів, яким проведено езофагогастродуоденоскопію в Універсальній клініці «Оберіг» 86

РОЗДІЛ 4 ІНФОРМАТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНИХ ТА РУТИННИХ ЕНДОСКОПІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТРАВОХОДУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТІВ ЕПІТЕЛІЮ СТРАВОХОДУ

- 4.1 Частота виявлення метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу за результатами ендоскопічного та патогістологічного досліджень при проведенні рутинних езофагогастродуоденоскопій 92
- 4.2 Аналіз інформативності комплексних ендоскопічних досліджень за результатами біопсій 97

РОЗДІЛ 5 ЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕТАПЛАСТИЧНИМИ ЗМІНАМИ ЕПІТЕЛІЮ СТРАВОХОДУ ТА ІНФІКУВАННЯМ HELICOBACTER PYLORI

- 5.1 Характеристика груп пацієнтів, у яких досліджено зв'язок наявності метапластичних змін та інфікуванням *Helicobacter pylori* 101
- 5.2 Виявлення та аналіз зв'язку шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori* 103

РОЗДІЛ 6 ЗВ'ЯЗОК МЕТАПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ	112
СТРАВОХОДУ З ХРОНІЧНИМ АТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ І	
КИШКОВОЮ МЕТАПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЮ ШЛУНКУ. МОДЕЛЬ	
ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА	
6.1 Характеристика пацієнтів у групах дослідження зв'язку наявності	112
метапластичних змін епітелію стравоходу з хронічним	
атрофічним гастритом і кишковою метаплазією епітелію шлунку	
6.2 Результати виявлення та аналізу зв'язку шлункової, кишкової	114
метаплазії епітелію стравоходу з хронічним атрофічним	
гастритом	
6.3 Результати виявлення та аналізу зв'язку шлункової, кишкової	118
метаплазії епітелію стравоходу з кишковою метаплазією епітелію	
шлунку	
6.4 Оцінювання ризику розвитку метапластичних змін слизової	123
стравоходу з моделі логістичної регресії, яка включає фактори:	
інфікування <i>Helicobacter pylori</i> , атрофія та кишкова метаплазія	
епітелію шлунку, стать, вік	
РОЗДІЛ 7 УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ	135
РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
ВИСНОВКИ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	153
ДОДАТОК А Акти впроваджень	172
ДОДАТОК Б Інформаційний лист	176
ДОДАТОК В Відомості про апробацію дисертації	180
ДОДАТОК Д Наукові праці, опубліковані за темою дисертації	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМУ СБУ	- Військово-медичне управління Служби безпеки України
ВШ	- відношення шансів
ГЕРХ	- гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДІ	- довірчий інтервал
СБ	- стравохід Барретта
Об.	-об'єктив
Ок.	-окуляр
ASGE	- Американське товариство гастроінтестинальної ендоскопії
CI	- довірчий інтервал
CLE	- метаплазія циліндричним епітелієм
Chi-square	- коефіцієнт Пірсона χ^2 – квадрат
EGJ	- зона стравохідно-шлункового переходу
H. pylori	- Helicobacter pylori
NBI	- відеоезофагогастроскопія з вузькоспектральною візуалізацією
OR	- відношення шансів
Se	- чутливість
Sp	- специфічність

ВСТУП

Актуальність теми. Метаплазований циліндричний епітелій стравоходу, стравохід Барретта, є основним попередником виникнення аденокарциноми стравоходу. Існують розбіжності в трактуванні терміну «стравохід Барретта», як метаплазії циліндричним епітелієм або лише за обов'язкової наявності келихоподібних клітин. Це зумовлює суперечливості літературних джерел щодо факторів ризику та поширеності патології серед населення. Актуальним є виявлення відмінностей шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу.

Дані іноземної літератури щодо поширеності стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу в різних країнах відрізняються [1, 2, 3]. У Національному канцер-реєстрі №20 «Рак в Україні 2017-2018» є дані про злоякісні новоутворення стравоходу, але відокремлено для аденокарцином така інформація в літературних джерелах відсутня. 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 (стриктур, кровотеч, рецидивів), економічні затрати, знижують рівень якості життя пацієнтів [2]. 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, яке було призначене з приводу патології інших відділів шлунково-кишкового тракту. Із використанням сучасного ендоскопічного обладнання з'явилася можливість уже під час огляду виявити різні типи метаплазії епітелію стравоходу та запідозрити наявність дисплазії

в таких ділянках при комплексному ендоскопічному обстеженні. Але таке дослідження стравоходу вимагає технічного забезпечення, часу, а взяття біопсій може ускладнюватися кровотечами, є травматичним для слизової оболонки [4, 5, 6, 7, 8], тому не проводиться всім пацієнтам. При рутинних ендоскопічних обстеженнях додаткові методи візуалізації застосовуються у випадках наявності змін слизової стравоходу під час огляду в білому світлі. 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 [9, 10, 11, 12]. Немає даних про зв'язок патології з іншими передраковими станами шлунку: хронічним атрофічним гастритом та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку. Уточнення зв'язків стравоходу Барретта з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом, 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 [13].

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 [13].

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 досліджуваній вибірковій сукупності 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 отриманих результатів.

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

Уточнено відмінності в результатах комплексних та рутинних езофагогастродуоденоскопій, 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 знижується за наявності в пацієнта хронічного *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту без атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,54-0,75) у порівнянні з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або з атрофією слизової шлунку. Також ризик стравоходу Барретта знижується втричі в пацієнтів із хронічним атрофічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом (відношення шансів 0,34, 95% довірчий

інтервал 0,30-0,38) у порівнянні з пацієнтами без *Helicobacter pylori* або без атрофії слизової шлунку. Для шлункової метаплазії зв'язок з інфікуванням *Helicobacter pylori* є значущим лише за відсутності атрофії слизової шлунку (відношення шансів 0,64, 95% довірчий інтервал 0,50-0,81).

Вперше виявлено, що хронічний атрофічний гастрит із кишковою метаплазією епітелію підвищує ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу вдвічі (відношення шансів 2,35, 95% довірчий інтервал 2,08-2,65) та знижує ризик шлункової метаплазії епітелію (відношення шансів 0,73, 95% довірчий інтервал 0,63-0,86).

Розроблено модель визначення ризику розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу на основі виявлених зв'язків із *Helicobacter pylori*, кишковою метаплазією епітелію шлунку, віком та статтю (чутливість методу Se 59,6%, специфічність методу Sp 65,1%, поріг відсічення 0,27).

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%.

Практичне значення отриманих 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 стравоходу Барретта за наявністю таких чинників: чоловіча стать, вік старше 60 років, кишкова метаплазія епітелію шлунку, відсутність інфікування

Helicobacter pylori (чутливість методу $Se=59,6\%$, специфічність методу $Sr=65,1\%$, 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% ДІ 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», в навчальний процес Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (додаток А), опубліковано інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №277-2018 «Морфологічна діагностика стравоходу Барретта» (додаток Б).

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 в наукових публікаціях.

Морфологічні дослідження (ендоскопічні, гістологічні, гістохімічні дослідження біопсійного та аутопсійного матеріалів) проведені на базі патологоанатомічного відділення центрального госпіталю Військово-медичного управління СБУ (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 ибни 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) (Додаток В), 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 у базу Web of science, 5 робіт у матеріалах конгресів та наукових конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №277-2018 «Морфологічна діагностика стравоходу Барретта» (додаток Д).

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.

РОЗДІЛ 1

СТРАВОХІД БАРРЕТТА. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Поширеність стравоходу Барретта в Україні і світі

Стравохід Барретта (СБ) характеризується заміщенням плоского епітелію стравоходу метapлазованим циліндричним (шлунковим або кишковим) епітелієм із можливою подальшою неопластичною прогресією й розвитком аденокарциноми стравоходу. СБ вважається передуючим ураженням і найбільш важливим чинником ризику виникнення аденокарциноми стравоходу [3, 4, 14, 15, 16, 17, 18]. Крім слизової Барретта джерелом аденокарциноми стравоходу можуть бути кардіальні або підслизові залози стравоходу. З яких саме клітин походять СБ та аденокарцинома стравоходу досі невідоме, це можуть бути шлункова кардія, плоскоклітинний епітелій стравоходу або клітини залоз стравоходу [4]. У Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду в 2006 році включений код К 22,7 - стравохід Барретта (синоніми: синдром, хвороба, метapлазія Барретта) [19].

Визначення терміну СБ значно змінювалося протягом останніх 100 років. В 1906 патолог Tleston описав декілька випадків, у яких у пацієнтів із діагнозом «пептична виразка стравоходу» епітелій навколо виразки був заміщений на епітелій шлункового типу. Походження такого епітелію дискутувалося протягом наступних 40 років [2]. Деякі дослідники, у тому числі й Барретт у своєму трактаті, який було опубліковано в 1950 році, вважали, що органом, де були виявлені виразки та стовпчастий епітелій, був шлунок, зміщений у грудну порожнину через вроджене вкорочення стравоходу.

В 1953 році Allison та Johnston довели, що органом із циліндричною метapлазією був стравохід, аргументувавши відсутністю перитонеальної

вистілки, наявністю підслизових залоз та м'язової пластинки, яка характерна для стравоходу, наявністю островців плоского епітелію в сегменті із циліндричним епітелієм [2, 3, 20]. Morson і Belcher в 1952 році опублікували перший опис пацієнта з аденокарциномою стравоходу, яка походила з циліндричного епітелію з келихоподібними клітинами. В 1957 році Барретт погодився та запропонував називати такі зміни «нижній стравохід, який покритий циліндричним епітелієм» [2, 3]. СБ в різні часи називали кислото-продукуючим епітелієм, епітелієм фундального типу, епітелієм кишкового типу з келихоподібними клітинами [3, 20].

На сьогоднішній день трактування поняття СБ є дискусійним через невизначеність його прогностичного значення в розвитку аденокарциноми стравоходу [3, 8, 15, 16, 17, 18, 21]. В Японії (Japan Esophageal Society, 2017) та Великій Британії (British Society of Gastroenterology, 2014) визначення СБ включає циліндричну метаплазію епітелію стравоходу будь-якого типу, а в США (American College of Gastroenterology, 2016) та Європі - лише кишкового типу [9, 22, 23, 24, 25]. Метаплазований циліндричний епітелій може мати ділянки дисплазії. Відомо, що диспластичні зміни можуть прогресувати в аденокарциному стравоходу через поступове поетапне накопичення мутацій або як наслідок критичної генетичної або епігенетичної події, що призводить до геномної нестабільності та збільшення швидкості зміни структури ДНК за думкою різних авторів [4, 25, 26]. Для патологоанатомів та клінічних лікарів важливим є диференціювання аденокарциноми зі слизової Барретта та аденокарциноми шлунка в біопсійному, післяопераційному, секційному й матеріалі після ендоскопічної резекції. Це впливає на вибір хірургічного лікування із видаленням лімфатичних вузлів, визначає необхідність хіміотерапії та прогноз [9]. Для стравоходу характерна розгалужена сітка лімфатичних шляхів у підслизовій, що сприяє поздовжньому розповсюдженню атипових клітин вздовж стінки стравоходу. Далі розповсюдження можливе в шийні, трахеобронхіальні,

медіастинальні, шлункові та черевні лімфатичні вузли [27]. Згідно з рекомендаціями Японського Стравохідного Товариства Japan Esophageal Society [28] при визначенні локалізації змін епітелію стравоходу під час ендоскопічного дослідження виділяють зону стравохідно-шлункового переходу (EGJ), яка включає 2 см дистального стравоходу та 2 см проксимального відділу шлунка (загалом 4 см) із центром у стравохідно-шлунковому з'єднанні. У СБ стравохідно-шлунковий перехід не можна визначати, як місце переходу плоского епітелію в залозистий, а лише, як межу між власною м'язевою пластинкою слизової стравоходу та шлунка. У резекційному та секційному матеріалі EGJ визначається на межі між вузькою окружністю стравоходу та широким просвітом шлунка [28]. Аденокарцинома, яка знаходиться проксимальніше або дистальніше EJJ, за походженням однозначно визначається, як аденокарцинома стравоходу або шлунка відповідно. У випадках, коли аденокарцинома оточена і слизовою Барретта, і слизовою кардіального відділу шлунка, походження карциноми визначається за центральною ділянкою новоутворення. Звичайно, такий принцип викликає суперечності, адже низький рівень диференціювання клітин у злоякісному новоутворенні не дозволяє однозначно визначити походження пухлини зі шлункового або кишкового типу епітелію. Західноєвропейські патологи зазначають, що ризик малігнізації вищий для кишкової метаплазії в СБ, ніж для кишкової метаплазії в слизовій шлунка [9].

СБ за визначенням є ускладненням гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), через альтеруючий вплив шлункового та дуоденального вмісту з'являється метаплазії епітелію стравоходу. Багатошаровий плоский епітелій руйнується від дії жовчних кислот, лізолецитину, трипсину, пепсину при низькому рН і в подальшому заміщується циліндричним епітелієм шлункового або кишкового типу, що можна розцінювати, як пристосувальну реакцію організму. Таким чином, СБ розвивається в умовах дуоденогастрального та гастроезофагеального рефлюксів [1, 4, 7, 25, 29, 30].

Пацієнти з ГЕРХ, у яких виник СБ, схильні мати комбінацію таких клінічних проявів, як хітальна кила, зменшення тиску нижнього стравохідного отвору, подовження кислотного кліренсу стравоходу, дуоденогастральний рефлюкс (визначений за наявністю жовчі в стравоході). Патогенез ГЕРХ пояснює його значення у формуванні СБ. Захисні механізми стравоходу від шкідливих речовин рефлюктату включають антирефлюксний бар'єр, ефективний механізм очищення та захисні епітеліальні фактори. Антирефлюксним бар'єром є зона підвищеного тиску в стравохідно-шлунковому з'єднанні, яка створюється тонічними скороченнями нижнього стравохідного сфінктера в поєднанні з зовнішнім тиском правої ніжки діафрагми. У нормі стравохід очищається завдяки гравітації, секреції бікарбонатів слинними та стравохідними залозами, перистальтичним скороченням. Дисфункціональні рухи стравоходу з патологічною або слабкою перистальтикою є основним чинником рефлюксу у 34-48% пацієнтів із ГЕРХ [25, 31, 32].

Вплив кислотного вмісту ($\text{pH} < 4$) протягом 1-2 годин на добу вважається нормою для дистальної третини стравоходу. Такий фізіологічний рефлюкс перебігає безсимптомно, що пояснюється додатковими місцевими механізмами захисту. Стравохід вкритий високим епітеліальним шаром клітин, які поєднані тісними зв'язками з високим вмістом ліпідів у міжклітинних просторах. Це забезпечує захист від дифузії шкідливих речовин шляхом обмеження проникності H^+ в клітини та міжклітинні простори. Додатково підслизові залози дистального відділу стравоходу секретують бікарбонати та мають достатнє кровопостачання для забезпечення їх постачання та виведення H^+ , що підтримує кислотний баланс у тканинах. Пошкодження слизової стравоходу залежать від pH рефлюктату та тривалості контакту зі слизовою. Низький pH рефлюктату та подовжений його контакт зі слизовою стравоходу підвищує час, який потрібен для

повернення до нормального значення рН у стравоході та підвищує ризик пошкодження слизової [25, 31, 32].

Затримка рефлюктату в стравоході часто призводить до виразки стравоходу, що межує проксимально з плоским епітелієм та дистально з епітелієм шлунка, а залози стравоходу та їх протоки лежать під кратером виразки. Клітини з будь-якого з цих місць можуть сприяти повторній епітелізації стравоходу спочатку через процес загоєння ран. Клітини СБ мають проліферативну перевагу перед клітинами плоского епітелію в перемінному кислотному середовищі. Вважається, що найбільш ймовірно, метаплазія є адаптивною реакцією стравоходу, яка була би особливо корисна, якщо не підвищувала б ризик виникнення аденокарциноми. Симптоми ГЕРХ та стриктури менш поширені в циліндричному сегменті слизової [25, 31, 34, 35]. Водночас, за даними літературних джерел СБ виникає в меншості пацієнтів із ГЕРХ, а ризик прогресування СБ до аденокарциноми дуже низький [36, 37]. Пацієнтам із ГЕРХ, які мають тривалі прояви (більше, ніж 5 років), особливо пацієнтам, які старші 50 років, рекомендоване проведення ендоскопічного скринінгу для виявлення СБ [19].

Дані про рівень поширеності стравоходу Барретта широко варіюють і коливаються від 0,4 до 13,2 відсотків пацієнтів, які проходили скринінгову езофагогастроскопію, хоча значна кількість випадків залишаються нерозпізнаними [9, 14, 23, 37 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Серед пацієнтів із ГЕРХ із частими загостреннями та тривалим анамнезом рефлюксу СБ виявляють у 10-20%[19]. Серед населення Сполучених Штатів Америки і Європи поширеність СБ за різними даними становить 0,5 - 6,8%. У Східній Азії поширеність СБ становить 1,3%, з них 82,1% з коротким сегментом СБ (<3 см). Поширеність дисплазії низької ступеня, дисплазії високого ступеня та аденокарциноми стравоходу становить відповідно 6,9%, 3,0% та 2,0%. [8, 40, 41]. У дослідженні, яке було проведено в клініці Мейо (США), в аутопсійному матеріалі було виявлено в

17 разів вищу поширеність СБ, було зроблено припущення, що це пояснюється безсимптомним перебігом захворювання при довгому сегменті СБ, а тому відсутністю прижиттєвої діагностики [30]. У пацієнтів 15-19 років з атрезією стравоходу, яким було проведено ендоскопічне дослідження, частота виявлення короткого сегмента СБ становила 43% [42]. Отже, при огляді літературних джерел виявляється значна відмінність у результатах дослідження поширеності СБ.

1.2 Сучасні методи діагностики та контролю метapластичних змін епітелію стравоходу

За результатами досліджень, які освітлено в літературі, не можна виділити симптоми, які були би специфічними для метapлазії епітелію стравоходу. Найчастіше пацієнти із патологією стравоходу мають скарги на печію, з приводу якої і звертаються за медичною допомогою. Такі пацієнти мають ГЕРХ і серед них СБ проявляється ознаками ГЕРХ. У 35,7% пацієнтів СБ перебігає безсимптомно і принаймні 40% пацієнтів, у яких в кінцевому рахунку діагностовано аденокарциному стравоходу, не повідомляли про типову симптоматику ГЕРХ [43, 44].

В Американської гастроентерологічної асоціації, Американської колегії гастроентерологів, Американської колегії лікарів, Американського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ASGE) існують рекомендації по скринінгу та веденню пацієнтів зі СБ [2, 23, 39]. Жодна організація не рекомендує ендоскопічний скринінг загальної популяції з ГЕРХ. Існує домовленість між настановами, що пацієнти з хронічною ГЕРХ та множинними іншими чинниками ризику мають проходити ендоскопічне дослідження з метою виявлення СБ або аденокарциноми. Ці додаткові фактори ризику включають наступні: чоловіча стать, вік 50 років або старше, біла раса, хіатальна кила, ожиріння. У настанові за 2015 рік ASGE

рекомендує ендоскопічний скринінг таким категоріям, але радять попереджати пацієнтів, що існує недостатньо доказів того, що така практика попереджає рак або продовжує виживаність [45, 46, 47, 48].

Ознаками та симптомами, які вказують на рак стравоходу можуть бути: дисфагія (найбільш поширена, спочатку твердих речовин, пізніше, при просвіті стравоходу менше 13 мм – рідини), втрата ваги (пов'язана з дисфагією та раковою кахексією), кровотеча (з розвитком залізодефіцитної анемії), біль в епігастрії або за грудиною, біль у кістках при наявності метастазів, охриплість (при залученні зворотного нерву гортані), персистуючий кашель, непереборливий кашель або часті пневмонії (при формуванні трахеобронхіальної фістули через проростання пухлиною стінки бронха). При медичному огляді до появи метастазів зміни не виявляються, при метастазах виявляють гепатомегалію, лімфаденопатію в задньощийній та надключичній областях [49].

Для діагностики та оцінювання СБ і аденокарциноми стравоходу використовують езофагогастродуоденоскопію з біопсією [19].

При виявленні дисплазії або раку додатково використовують: ультрасонографію, комп'ютерну томографію черевної та грудної порожнин із застосуванням контрасту, комп'ютерну томографію органів малого тазу із контрастуванням за клінічними показаннями, позитронну емісійну томографію, бронхоскопію, лапароскопію або торакоскопію, контрастування барієм [2, 19, 49, 50].

Виявляють СБ при відеоезофагогастроскопії. Сучасне обладнання дозволяє використовувати під час обстеження в білому світлі високе збільшення, вузькосмугове світло. Для встановлення діагнозу обов'язковим є гістологічне підтвердження наявності метаплазії епітелію в біоптаті, визначення наявності або відсутності дисплазії [7, 31, 51, 52, 53].

У випадках необхідності гістологічного диференціального діагнозу між аденокарциномою, дисплазією високого та низького ступеню, регенеруючим

епітелієм рекомендується проведення терапії інгібіторами протонної помпи протягом 4 тижнів перед біопсією [9]. Водночас, високий ступінь дисплазії епітелію стравоходу в гістологічному діагнозі не має розглядатися як еквівалент аденокарциноми без стромальної інвазії. На це звертають увагу патологи Німеччини та Японії, які оцінюють випадки дисплазії високого ступеню із європейських та американських публікацій однозначно як аденокарциному з або без інвазивного росту [9]. І тому вважають, що ведення дисплазії високого ступеню не має включати ендоскопічне спостереження з біопсією, так як це може призвести до переходу в аденокарциному з інвазивним ростом із можливим метастазуванням у лімфатичні вузли.

Згідно з Сіетльським біопсійним протоколом рекомендовано брати 4-квadrантну біопсію кожні 2 см циліндричноклітинного сегменту, а при діагностуванні дисплазії в попередніх біопсіях - кожний 1 см, а також з усіх підозрілих ділянок [9].

При СБ під час ендоскопічного дослідження виявляють короткий (до 3 см) і довгий (більше 3 см) сегменти. Короткий сегмент СБ, згідно з літературними джерелами, також вважається можливим джерелом кишкової метapлазії з дисплазією [8, 54]. Але залежно від довжини сегмента СБ та ГЕРХ мають досить відмінні прояви. Пацієнти із довгим сегментом схильні до тривалих симптомів рефлюксу. При проведенні 24 – годинного рН моніторингу вони мають складну комбінацію рефлюксу (лежачи та стоячи) та зниженого тиску нижнього стравохідного тиску. Також ці пацієнти є менш чутливими до безпосереднього впливу кислоти. Пацієнти із коротким сегментом СБ більш чутливі до впливу кислот, але тривалість симптомів менша, тиск нижнього стравохідного сфінктера нормальний, виявляється лише горизонтальний рефлюкс при рН моніторингу.

При ендоскопічному обстеженні оцінювання поширеності метapластичних змін включає критерій С та критерій М класифікації С&М (Прага, 2004). При обстеженні визначають протяжність циркулярної

метаплазії в см (С) та поздовжній розмір найбільшої ділянки (М). Використання сучасного ендоскопічного обладнання в поєднанні з методиками хромоскопії дає можливість виявляти різні варіанти змін епітелію стравоходу [2, 7, 55, 56, 57, 58].

Обов'язковим методом діагностики СБ є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого при ендоскопічному дослідженні [8, 9, 59, 60].

У метаплазованому епітелії може виникати дисплазія низького і високого ступенів. Окремо виділяють невизначену дисплазію. Ця категорія використовується, якщо помітна атипія не може бути однозначно класифікована як негативна або диспластична. Епітелій при СБ може виявляти виражені реакційно-регенеративні зміни з цитологічними ознаками, які можуть бути подібними до дисплазії низького ступеню. Зазвичай причиною труднощів діагностики є сильне запалення, однак ця категорія також може використовуватися, якщо існують інші обмежуючі фактори, такі, як артефакт розчавлення, погана орієнтація або невеликі біопсії, що заважають однозначній діагностиці дисплазії. Зазвичай у реактивному епітелії цитологічна атипія є рівномірною у всьому зразку біопсії без ознак різкого переходу [61, 62].

У випадках дисплазії низького ступеня ядра гіперхромні, збільшені та стратифіковані, при цьому такі зміни виявляються в поверхневих епітеліальних клітинах. Тобто відбувається втрата поверхневого дозрівання. Є лише легка втрата полярності або її відсутність, відсутні дані про сильну ядерну атипію та значне скупчення залоз [58, 62].

У випадках дисплазії високого ступеня ознаки клітинної атипії більше виражені. Має місце висока кількість мітозів із фігурами патологічних мітозів, втрата полярності, виражений ядерний плеоморфізм. Зміни архітекτονіки також можуть бути присутні у вигляді скупчення й

розгалуженням залоз, але не в тій мірі, у якій спостерігаються при підозрі на карциному [62, 63].

Діагноз внутрішньослизової аденокарциноми на біопсійному матеріалі вважається складним, що призвело до виділення ряду гістологічних ознак. Прогностичне значення цих ознак було досліджено в серії передопераційних біопсій, з подальшим вивченням матеріалу після езофагоектомії. Гістологічні ознаки, які вважаються підозрілими для карциноми, включають розширені диспластичні залози з некротичним вмістом, крибриформний ріст, дисплазію високого ступеню, наявність нейтрофілів у ділянках дисплазії та диспластичні залози, які розташовані в слизовій із плоским епітелієм. Ризик аденокарциноми значно підвищується при наявності двох або більше цих ознак, а наявність трьох або більше розширених залоз із некротичним вмістом вважається незалежним предиктором аденокарциноми. Формами інвазії, які характерні для аденокарциноми, є одноклітинна інфільтрація, абортівні залози, листоподібний ріст, нескінченні / анастомозуючі залози та складне крибриформне розташування залоз [58, 62].

1.3 Прогностичне значення стравоходу Барретта

Аденокарцинома представляє більшість випадків раку стравоходу в країнах із високим рівнем доходу, із зайвою масою тіла та наявністю ГЕРХ серед ключових факторів ризику [63]. СБ асоціюється з ризиком розвитку аденокарциноми, яка виявляється у 1-5% випадків злоякісних новоутворень стравоходу згідно з іншими джерелами [64]. У Національному канцер – реєстрі №20 «Рак в Україні 2017-2018» даних за кількість аденокарцином відокремлено від інших форм злоякісних новоутворень стравоходу немає [65].

В США епідеміологія злоякісних новоутворень змінилась протягом останніх десятиріч. До 1970 року плоскоклітинний рак переважав серед

злюкисних новоутворень стравоходу (90-95%). Типовою локалізацією була середня третина стравоходу, вища поширеність була серед афроамериканців, які тривало палили та вживали алкоголь [27, 66].

У подальшому рівень аденокарциноми стравоходу помітно зростав, переважно виявлявся в білих чоловіків, і приблизно 1990 року досяг рівня поширеності плоскоклітинного раку [27, 66]. Серед білих жінок віком 45-59 років у США поширеність цих форм новоутворень стравоходу також зрівнялась у 2006-2010 роках [67].

З 1973 до 1996 року відбувався ріст частоти випадків аденокарциноми на 8,2% щорічно. З 1996 до 2006 року рівень росту впав до 1,3% на рік, переважно через ранню діагностику передуючих станів. До 1996 року діагностика патології на ранніх стадіях зростала на 10% щороку, пізніше знизилася до 1,6% на рік [27]. З 2004 до 2014 року ріст випадків аденокарциноми стравоходу зупинився на рівні 1,4% на рік [68].

На відміну від США у світі переважає плоскоклітинний рак і складає приблизно 95% [68].

За даними реєстру злюкисних новоутворень Японії частота аденокарциноми стравоходу становить 3 - 4%, а більше, ніж 90% серед злюкисних новоутворень стравоходу складає плоскоклітинний рак, трапляються також карциносаркоми, мукоепідермальні карциноми, базальноклітинні карциноми, недифенційовані карциноми, нейроендокринні пухлини [22].

Holmberg D. et al. при спостереженні 7932 пацієнтів зі СБ та 18415 людино-років встановили, що загальна захворюваність на аденокарциному стравоходу становила 1,47 (ДІ 0,91-2,02, $p=0,05$) на 1000 пацієнто-років [69].

Лю С. та ін. представили масштабні клінічні та гістологічні дані щодо 5401 пацієнта з раком стравоходу, діагностованого за 10-річний період (2002-2011) в онкологічній лікарні Хенань, Китай. 217 пацієнтів із 5401 хворих на рак стравоходу мали саме аденокарциному стравоходу й були

обстежені для кращого розуміння взаємозв'язку між СБ та аденокарциномою. Виявлено, що аденокарцинома стравоходу трапляється порівняно рідко і становить приблизно 5% усіх ракових захворювань стравоходу на рік протягом 2002-2011 років. Було виявлено лише 10 із 217 (4,6%) випадків аденокарцином стравоходу, які мали будь-які свідчення щодо метаплазії епітелію стравоходу [70].

Деякі великі популяційні дослідження показують, що СБ залишається сильним фактором ризику виникнення аденокарциноми стравоходу, але абсолютний річний ризик значно нижчий, ніж раніше прийнятий ризик 0,5%, і передбачає перегляд чинних правил ведення пацієнтів [64, 71, 72].

У ретроспективних дослідженнях, які освітлено в літературі, випадки аденокарциноми становили 5,98 на 1000 пацієнтів без дисплазії в рік, 16,98 на 1000 пацієнтів із низьким ступенем дисплазії в рік та 65,8 на 1000 пацієнтів із високим ступенем дисплазії в рік [46, 47]. Повідомляється також про ризик малігнізації 0,27-0,5% на рік для СБ без дисплазії, 0,6-13% на рік при наявності дисплазії низького ступеню і 28,63-40% на рік - дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу високого ступеню за даними різних джерел [8, 9, 21, 71, 72]. За даними інших досліджень ризик неопластичної прогресії для пацієнтів із недиспластичним СБ також становить 0,2–0,5% на рік, для пацієнтів із низьким ступенем дисплазії до 0,7% на рік, а для пацієнтів із високим ступенем дисплазії лише до 7% на рік [74, 75, 76]. При дослідженні великого реєстру Данії, загальною кількістю 11028 пацієнтів за 5,2 роки, Hvid-Jensen et al виявили, що частота виявлення аденокарциноми становила 1,2 випадки на 1000 осіб на рік, річний ризик 0,12% [27]. Згідно з даними Реєстра стравоходу Барретта Північної Ірландії, який є одним із найбільших реєстрів у світі, малігнізація метаплазованого епітелію відбувається у 0,22% на рік, що підтверджує економічну неефективність тактики постійного спостереження за такими пацієнтами на думку авторів [27]. Отже, різні дослідження визначили ризик малігнізації СБ без дисплазії в

межах 0,12-0,6%, із дисплазією низького ступеню – 0,6-13%, із дисплазією високого ступеню – 6-40% на рік.

У дослідженнях вказують також, що 95% аденокарцином виникають у пацієнтів зі СБ [71, 72]. Водночас, у Клінічній інструкції Американської колегії гастроентерологів відмічається, що більшість (> 90%) пацієнтів із діагнозом СБ помирають від інших причин, ніж аденокарцинома стравоходу [47]: злоякісних новоутворень інших локалізацій та серцево-судинних захворювань [78, 79, 80]. До 90% пацієнтів, які перенесли аденокарциному, не мають попереднього діагнозу СБ, не зважаючи на його наявність у гістології [15].

Для України даних про поширеність серед населення різних форм злоякісних новоутворень стравоходу немає.

Дослідження показали, що аденокарцинома при метаблазії слизової оболонки стравоходу може розвинути стибкоподібно, минаючи стадію мінімальної атипії. Описані випадки прогресії від дисплазії високого ступеню до аденокарциноми з інвазією менше, ніж за 12 місяців. У таких випадках важко виключити наявність малігнізації в прилеглих ділянках, з яких не була взята біопсія. З іншого боку, є інформація про тривалий перебіг дисплазії високого ступеню без трансформації в аденокарциному- більше, ніж 3 роки і 5 років, при регулярному (кожні 3 місяці) ендоскопічному контролі та медикаментозному лікуванні [8, 9].

Для пацієнтів із ГЕРХ Американською Колегією Лікарів у 2012 році надані такі рекомендації для проведення ендоскопічного дослідження стравоходу:

- скринінгове ендоскопічне дослідження не рекомендоване жінкам жодного віку та чоловікам молодше 50 років, незалежно від факторів ризику, через низький ризик виникнення раку в цій категорії;

- скринінг рекомендований чоловікам та жінкам із симптомами ГЕРХ, незважаючи на проведення лікування, особливо з дисфагією, кровотечею, анемією, втратою ваги, періодичним блюванням;
- пацієнтам, у яких не виявлено ознак СБ подальше спостереження не рекомендоване;
- пацієнтам зі СБ без дисплазії контрольні дослідження рекомендовані кожні 3-5 років, коротший інтервал рекомендований пацієнтам зі СБ з дисплазією [49].

Після виявлення СБ пацієнти підлягають періодичному обстеженню для виявлення дисплазії або раку на ранніх стадіях та вибору методу лікування.

Варіантами ведення дисплазії високого ступеню є:

- ендоскопічний контроль із забором біопсії кожні 3 місяці до виявлення раку;
- ендоскопічна абляція (для багатьох медичних установ абляція - метод лікування першого вибору)
- хірургічна резекція (в той час, як дослідження показують високу ефективність оперативного лікування в контролі симптомів ГЕРХ, достатніх доказів, що хірургічне лікування забезпечує регресію СБ не має) [81].

Фармакологічне лікування СБ має бути таким самим, як для ГЕРХ, більшість авторів погоджуються, що воно має включати інгібітори протонної помпи замість антагоністів H₂-рецепторів, з урахуванням відносно низької чутливості до впливу кислоти в пацієнтів зі СБ. Незважаючи на те, що інгібітори протонної помпи достовірно краще знижують секрецію шлункової кислоти, доказів щодо їх впливу на регресію СБ залишається недостатньо [20].

Існують фактори, які можуть знижувати ризик виникнення аденокарциноми стравоходу. Дослідження курців, які в високій кількості вживають деякі групи фруктів та овочів, виявило зворотній зв'язок такої

дієти з ризиком виникнення аденокарциноми [27, 82]. Вживання сирих овочів та цитрусових має зворотній зв'язок із ризиком аденокарциноми. Вегетаріанство несуттєво знижує, а паління підвищує ризик виникнення аденокарциноми стравоходу [27].

Дисплазія низького ступеня є ознакою початку канцерогенезу. У рутинній клінічній практиці дисплазія оцінюється вже більше, ніж 20 років. І хоча рівень дисплазії виміряти об'єктивно неможливо, вона визнається золотим стандартом визначення ризику виникнення злоякісного новоутворення. Згідно з Віденською класифікацією виділяють ступені дисплазії стравоходу: без дисплазії, низького та високого ступенів [21].

У пацієнтів лише з метаплазією або з наявністю дисплазії низького ступеню рефлюкс контролюється із використанням антагоністів рецепторів гістаміну або інгібіторів протонної помпи. У дослідженнях показано, що використання нестероїдних протизапальних засобів, інгібіторів протонної помпи, низьких доз аспірину або статинів не знижує ризик виникнення дисплазії метаплазованого епітелію та аденокарциноми серед пацієнтів із СБ. Подвоєння дози також не призводить до значного поліпшення симптомів [30, 51, 83, 84].

При низькому ступені дисплазії з видимими ушкодженнями рекомендують ендоскопічну резекцію, за відсутності видимих ушкоджень - ендоскопічне спостереження кожні 6-12 місяців [21].

У пацієнтів із недиспластичним СБ та без видимого ураження слизової рекомендують утриматися від використання ендоскопічної резекції; згідно з дослідженнями завдана шкода переважає над вигодами використання такого метода [21].

Згідно з рекомендаціями Американської Колегії Гастроентерологів лікування методом ендоскопічної абляції не має бути рутинним для пацієнтів зі СБ без дисплазії у зв'язку із низьким ризиком малігнізації в

аденокарциному. Також не рекомендують використовувати хірургічне лікування рефлюксу з метою профілактики неоплазії [47].

Ендоскопічне лікування диспластичного СБ та аденокарциноми полягає в руйнуванні слизової Барретта при абляції або видаленні слизової при резекції. Застосовують також аргонплазмову коагуляцію, кріодеструкцію, фотодинамічну терапію, лазерну мультиполярну електротермічну й радіочастотну абляцію [8, 24].

Ендоскопічна резекція та радіочастотна абляція слизової вважаються пріоритетними методами лікування для більшості пацієнтів зі СБ з дисплазією високого ступеню. Методами вибору можуть бути кріоабляція та фотодинамічна терапія [8, 21, 49].

Радіочастотна абляція використовується при СБ з дисплазією. За даними досліджень цей метод дозволяє досягти ерадикації дисплазії у 95% пацієнтів протягом 2 років. Протягом 3 років без повторної радіочастотної абляції у 85% пацієнтів дисплазія не виникала. Рівень важких ускладнень становив 3,4%, частота стриктур стравоходу 7,6% [49]. При використанні фотодинамічної терапії стриктури з'являються у 34% пацієнтів. Рекомендацією пацієнтам із диспластичним СБ, які підлягають ендоскопічному лікуванню, є радіочастотна абляція (сильна рекомендація, середній рівень доказовості) [47, 85, 86]. Загальним недоліком усіх методик абляції є відсутність можливості отримання матеріалу для морфологічного дослідження [8, 47, 49].

Проводиться також хірургічне лікування стравоходу Барретта. Недоліком хірургічного лікування метаплазії епітелію стравоходу є висока частота рецидиву гастроєзофагеального рефлюксу. Хірургічне лікування є резервним методом для пацієнтів, у яких небажано використовувати ендоскопічні методи, а саме, при залученні лімфатичних вузлів або довгому сегменті патологічних змін [87, 88, 89].

Ускладненнями ендоскопічного лікування можуть бути фоточутливість після фотодинамічної терапії, формування стриктур, які досягають 37% в дослідженнях, кровотечі. Навіть ендоскопічне спостереження, яке призначають при метаплазії та дисплазії низького ступеню, у частині випадків приносить більше шкоди, ніж користі за даними літератури [90, 91].

1.4 Чинники ризику стравоходу Барретта та аденокарциноми стравоходу

Упродовж останніх десятиріч інтенсивно розвиваються різні методи молекулярно-генетичної діагностики СБ [3, 7]. Але на відміну від широкого використання молекулярних маркерів у діагностиці та визначенні прогнозу злоякісних новоутворень інших локалізацій, наприклад, молочної або передміхурової залози, для впровадження в практичну діяльність специфічні маркери аденокарциноми стравоходу не визначені. Як СБ, так і аденокарцинома характеризуються втратою гетерозиготності, анеуплоїдією, специфічними генетичними мутаціями та клональним різноманіттям. Епігенетичні відхилення, первинні зміни в метилюванні ДНК також часто спостерігаються в клітинах при СБ та аденокарциномі стравоходу. Численні гени-супресори пухлин демонструють неефективне метилювання промотору, а деякі з цих змінених генів асоціюються з неопластичним прогресуванням СБ. Також епігеномам клітин при СБ та аденокарциномі стравоходу характерне гіпометилювання внутрішньогенних та некодуючих ділянок [4]. Розвиток аденокарциноми стравоходу супроводжується різними генетичними порушеннями, маркерами яких можуть бути фактори росту (Cyclin D1, Cyclin E, p27, EGF, TGF, FGF, Src), фактори, які блокують сигнали антиподілу (p16, APS), фактори блокади апоптозу (p53, CD 95, Bcl x, Bax, Bcl-2).

Мутації, втрата гетерозиготності, гіперметилування (блокування) інгібітора проліферації p16 визначаються у 80% пацієнтів зі СБ. Блокування p16 корелює з рівнем дисплазії метаплазованого епітелію. Експресія аномального p53, який є показником порушеного апоптозу, визначається у 52-93% аденокарцином стравоходу й лише у 1-5% слизової Барретта без ознак малігнізації. Інактивація p53 призводить до накопичення генетичних мутацій, зростанню геномної нестабільності та появі порушення плоїдності, які є ознаками канцерогенезу. Але визначення p53 вважається недостатнім, як єдиного біомаркери для прогнозування ризику малігнізації [3, 4, 5, 6, 7, 36].

Підвищена експресія людського епідермального фактора росту HER-2 та ампліфікація гену HER-2 в аденокарциномі стравоходу незалежно пов'язані із несприятливим прогнозом щодо виживаності. У дослідженні, в яке було включено 154 пацієнти з аденокарциномою стравоходу HER-2 був позитивним у 12% цих пацієнтів, а у 14% з них виявлена його підвищена експресія [27].

СБ асоціюється з підвищеними рівнями IL-8 та лептину. Також із циркулюючими запальними цитокінами та лептином, низьким рівнем протизапальних цитокінів. Ці результати частково пояснюють вплив ожиріння на СБ. Рівні інтерферону- γ , фактора некрозу пухлини- α , адипонектину та інсуліну при СБ не відрізняються від контрольних [92, 93].

Прогресуванню СБ до аденокарциноми здебільшого передуює подвоєння геномів (62,5%) і пухлини з подвоєнням геномів мають частіші явища ампліфікації. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями, в яких висловлено припущення, що прогресування СБ до аденокарциноми не характеризується поступовим, лінійним серійним накопиченням мутацій в генах онкогенів і супресорів, а є нелінійним процесом, що призводить до трансформації СБ після раптового виникнення подвоєння геному та геномних змін, можливо вторинних мутацій TP53 [5, 6] З часу відкриття

аберантного метилювання ДНК в одній або невеликій кількості генів у СБ та аденокарциномі понад 20 років тому було показано, що тисячі локусів і генів є метильованими в СБ та аденокарциномі у порівнянні зі звичайним епітелієм стравоходу [4]. Деякі з генів настільки метильовані, що їх було оцінено, як чутливі біомаркери для СБ (наприклад, *VIM*, *B3GAT2*, *ZNF793*, *TFIO2*, *TWIST1*) [92, 93, 94]. Багато біомаркерів (K20, Ki-67, p16INK4a, AMACR, p53, HER2/neu, CDX-2, CD68, NF-kB-p65, COX-2, HIF-1 α , CD45RO та CD1a) показали перспективу прогнозування ризику в СБ, однак жоден біомаркер для прогнозування ризику до цього часу не був затверджений та введений у практику. Передбачення ризику включають генетичну та негенетичну гетерогенність та виникаючу потребу в оцінюванні декількох шляхів канцерогенезу. Традиційні методи патологічної анатомії обмежені труднощами в управлінні кількома тестами на обмежених розмірах біопсій та проблемами інтеграції багатоваріантних даних вручну для формування прогнозу [3, 4, 5, 6, 36].

Використання окремих молекулярних маркерів або панелі маркерів для підтвердження діагнозу СБ або визначення злоякісного потенціалу метапластичних змін епітелію стравоходу в клінічній практиці не вважається доцільним Американською Гастроентерологічною Асоціацією. Крім високої вартості використання окремих маркерів не виправдано через недостатню їх інформативність [46].

Швидкість прогресії метапластичних змін в аденокарциному стравоходу значно варіює, а диспластичні зміни за даними досліджень можуть залишатися тривалий час незмінними та навіть регресувати. Тому, поки не визначені молекулярні біомаркери, важливим є виявлення інших факторів ризику малігнізації метаплазованого епітелію стравоходу для індивідуалізації тактики ведення пацієнтів [46].

Для об'єктивного вимірювання та оцінки фізіологічних показників, патологічних змін та лікувального ефекту можуть використовуватись і

клінічні біомаркери. Тому виявлення їх впливу на перебіг метастатичних змін епітелію стравоходу має практичне значення [27, 29, 30, 76].

Виявлення факторів ризику, на які можна впливати, створює можливість проведення профілактичних заходів. Для СБ такими факторами можуть бути ожиріння, особливо центрального типу, раціон харчування, вживання алкоголю, тютюнопаління, соціально-економічний статус, вживання лікарських засобів (інгібіторів ЦОГ-2, ацетилсаліцилової кислоти) [76].

Окремо виділяють фактори впливу на слизову стравоходу, які пов'язані зі змінами в шлунково-кишковому тракті. Це ГЕРХ, проведене протирефлюксне оперативне лікування, лікування інгібіторами протонової помпи, розслаблення нижнього езофагального сфінктера, яке обумовлено вживанням лікарських засобів, та довжина сегменту метастатизованого епітелію стравоходу [29, 30, 55, 83].

Визнаними факторами ризику виникнення СБ та аденокарциноми стравоходу в дослідженнях відзначаються чоловіча стать, похилий вік та належність до окремих національностей. Частота СБ серед осіб 21-30 років та осіб 61-70 років відрізняється в 15 разів. Кожні 5 років підвищується ризик виникнення аденокарциноми стравоходу на 6,6%. І хоча деякі дослідники відзначають, що доведеного зв'язку віку та ризику неопластичної прогресії немає, старший вік розглядається, як незалежний фактор ризику [25, 37, 38, 40, 41, 43, 94, 95, 96].

Чоловіча стать також вважається незалежним фактором ризику щодо малігнізації метастатизованого епітелію. У деяких дослідженнях вказується на вищу удвічі поширеність СБ серед чоловіків і в 4 рази вищу поширеність асоційованої зі СБ аденокарциноми стравоходу серед чоловіків. Деякі автори пов'язують таку залежність від чоловічої статі із вищою поширеністю ожиріння серед чоловіків [4, 40, 41, 44, 97, 98]. Існують і протилежні результати досліджень, у яких відмічено вищу поширеність СБ у жінок [95].

Також фактором ризику аденокарциноми стравоходу є ожиріння, особливо за центральним типом. Гіпертрофія адипоцитів при наявності клітин запальної інфільтрації в депо жиру спричиняє стан незначного запалення і стимулюють розвиток пухлини через звільнення адипокінів та цитокінів. Адипоцити в пухлинному мікросередовищі є джерелом енергії та сприяють росту та прогресії пухлини [27, 37, 41, 43, 44, 93]. У проведеному метааналізі освітлених у літературі випадків та досліджень відзначається підвищення ризику аденокарциноми стравоходу в 1,71 раз при індексі маси тіла 25-30 кг/м², і в 2,34 рази при ІМТ≥30 кг/м² [27].

В іншому системному огляді, у якому було зібрано та оцінено дані про асоціацію індексу маси тіла (збільшенням до 30 і 35 кг/м²) зі СБ, при структуризованому підході виявлено, що зв'язок є суперечливим. На думку авторів зв'язок СБ та ожиріння не є значущим [25, 93, 99]. Ожиріння підвищує ризик ГЕРХ та відповідно аденокарциноми стравоходу фізично через підвищення внутрішньочеревного тиску, порушення функції стравоходу, підвищення ризику киля стравохідного отвору діафрагми [27]. Як і ожиріння, деякі автори пов'язують метаболічний синдром із підвищеним ризиком аденокарциноми стравоходу [9, 100]. У США, Австралії, Франції частота захворюваності на аденокарциному стравоходу швидко зростає частково через збільшення ожиріння та окружності талії, збільшення ГЕРХ та, можливо, зниження рівня хронічної інфекції *H. pylori* [63].

У системному огляді та метааналізі, який досліджував зв'язок раціону харчування та СБ, встановлено відсутність достовірного зв'язку із вживанням фруктів, сильний зворотний зв'язок при харчуванні овочами, що склав 55% зниження ризику патології. При вивченні впливу жирів автори відмічають невелику базу даних та відсутність досліджень по окремих видах ліпідів, але відсутність гетеротипності досліджень вказує на те, що вживання жирів, можливо, не впливає на розвиток СБ. Таких саме висновків дійшли автори щодо впливу вживання червоного та обробленого м'яса [82, 101].

Дослідження, які були проведені в Америці, показали, що вживання алкоголю є фактором ризику прогресування СБ, але автори статті пояснюють це іншим способом харчування, високою енергетичністю дієти, етнічними, генетичними причинами [102, 103].

У різних популяціях поширеність СБ та аденокарциноми стравоходу відрізняється. Серед чоловіків кавказької національності частота аденокарциноми стравоходу у 2 рази вища, ніж у іспанських чоловіків, і у 4 рази вища, ніж у американських чоловіків (афроамериканців, осіб азіатського походження та власне американців). При порівнянні груп чоловіків кавказької національності та афроамериканців, які проживають в одному географічному регіоні виявлена подібна поширеність ГЕРХ, але статистично значуща вища поширеність езофагітів та СБ. Частота СБ та аденокарциноми стравоходу є нижчою в малайзійців не зважаючи на меншу поширеність інфекції *H. pylori* [37, 40, 41, 43, 44, 104, 105]. Серед чоловіків Японії, як і кавказьких чоловіків, рівень інфікування *H. pylori* низький. І в дослідженнях, які були проведені в Японії, відмічається ріст карциноми Барретта й передбачається підвищення частоти СБ та ГЕРХ [9]. Дані про поширеність СБ та аденокарциноми стравоходу в Україні в літературі не освітлені.

Фактором, який також пов'язують із розвитком СБ, є інфікування *H. pylori*. Частина досліджень вказують на захисний вплив *H. pylori* на слизову стравоходу [10, 11, 95, 106, 107], інші дійшли протилежного висновку [12, 13]. За даними літературних джерел у Східній Азії, а також у США та Європі, інфекція *H. pylori* має захисну дію від розвитку ерозивного езофагіту та СБ [11, 12, 13, 37, 95]. Низький рівень інфікування пов'язують із підвищенням частоти ГЕРХ та СБ. У великому перспективному когортному дослідженні, яке включало 9949 пацієнтів із середнім часом спостереження 13,8 років, серед осіб, які були інфіковані *H. pylori*, виявлено 0,65-кратне зниження ризику аденокарциноми стравоходу [108]. Такий зв'язок пояснюють зниженням рівня кислотності в шлунку за наявності інфікування, зокрема,

вірулентним штамом *сag A*, який асоціюється із високим рівнем запалення та атрофії в шлунку [106, 108].

Дослідники, які виявили навпаки підвищення ризику аденокарциноми стравоходу, пояснюють це тим, що з одного боку, гастрин, індукований *H. pylori*, є канцерогенним фактором росту, який сприяє раку стравоходу та шлунку, впливаючи на прогресування новоутворення в СБ. З іншого боку, *H. pylori* індукує експресію ядерного фактора- κ B (nuclear factor- κ B) та циклооксигенази- (COX-) 2 в епітеліальних клітинах стравоходу, відіграє роль у запаленні, пов'язаному із СБ та онкогенезом у стравоході [95, 104, 109, 110, 111]. Крім того, інфекція *H. pylori* розглядається, як фактор ризику метаболічного синдрому, який також пов'язують з розвитком аденокарциноми стравоходу [9]. Таким чином, характер впливу наявності інфікування *H. pylori* на слизову стравоходу залишається сумнівним.

Отже, чинники, які сприяють прогресуванню та підвищують ризик СБ, включають взаємодію оточуючого середовища з індивідуальними та генетично обумовленими факторами. Пацієнти зі СБ повідомляють про нижчий рівень якості життя в порівнянні з особами в загальній популяції, підлягають психологічному стресу, що може бути пов'язано із тривожним станом через можливість виникнення раку [2, 9]. Різними спеціалістами пропонуються різні методи спостереження та лікування СБ залежно від наявного технічного забезпечення та з урахуванням затверджених рекомендацій. Для оцінювання економічного ефекту й користі від спостереження в США проведено дослідження із застосуванням показників оцінювання результату: отримані роки життя, якість життя і випадки виявлення раку. Діагноз СБ підвищує фінансові затрати на скринінг, діагностику, спостереження та лікувальні заходи. Зроблено висновки, що додаткові показники рентабельності значно варіюють, й особливо чутливі до поширеності СБ та частоти аденокарциноми [46]. Із проведеного аналізу літератури вбачається доцільним визначення поширеності СБ та

аденокарциноми стравоходу; виявлення клінічних маркерів ризику СБ та на підставі отриманих результатів виділення групи пацієнтів із підвищеним ризиком СБ, які потребують проведення додаткових обстежень для виявлення СБ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методичний підхід

У відповідності з метою та поставленими завданнями в дослідженні був обраний наступний методичний підхід.

На підготовчому етапі дисертаційної роботи було проведено вивчення методів ендоскопічної та гістологічної діагностики метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу прижиттєво та методів виявлення ділянок метаплазії на аутопсійному матеріалі.

Були відібрані 7396 пацієнтів, яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію гастроскопами Olympus Q160–Z, Olympus EVIS EXERA II з NBI-хромоскопією, хромоскопію оцтовою кислотою, з використанням високого оптичного збільшення (x115), взяттям біоптатів слизової оболонки стравоходу, інверсією в шлунку, прецизійною політропною біопсією (за загальноприйнятою методикою OLGA [105]) та подальшим гістологічним дослідженням біоптатів на базі Універсальної клініки «Оберіг» за період 2010-2018 роки.

Окремо виділено групу 2405 пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг» за період 2014-2016 років із метою порівняння з групою 2660 пацієнтів, яким було проведено рутинну відеоезофагогастродуоденоскопію з біопсією апаратом Olympus EVIS EXERA II із взяттям біоптатів слизової стравоходу для гістологічного дослідження на базі центрального госпіталю Військово-медичного управління (ВМУ) Служби безпеки України за аналогічний період 2014-2016 років. Також досліджено 168 стравоходів померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ.

У вибірковій сукупності дослідження пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг» та центрального госпіталю ВМУ СБУ включено випадково та лише при першому зверненні. Тобто вибірки є випадковими та неповторними.

У дослідження включені пацієнти від 10 до 79 років, яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію в період 2010-2018 роки, за якою складено протокол дослідження, взято біопсії стравоходу та шлунку, проведено їх гістологічну обробку із забарвленням гематоксилином та еозином за загальноприйнятою методикою [112] та за Романовським-Гімзе [113] для оцінювання інфікованості *H. pylori*.

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. Визначення зв'язків аденокарциноми із факторами ризику не проводилось, оскільки це не було завданням дослідження.

Проведено аналіз протоколів комплексних фіброгастродуоденоскопій та гістологічних заключень із метою оцінювання поширеності метастатичних змін стравоходу, їх зв'язку з передраковими станами шлунку та виявлення відмінностей результатів при комплексному та рутинному ендоскопічному дослідженнях.

Оцінювання отриманих результатів проводилось окремо для випадків шлункової й кишкової метастазії епітелію стравоходу із використанням статистичних методів обробки даних для кожного виду метастазії.

На основі проведених досліджень сформульовано висновки, надано практичні рекомендації.

2.2 Загальна характеристика пацієнтів у дослідженні

Основою проведеного дослідження був аналіз поширеності СБ та зв'язків патології з хронічним атрофічним гастритом із кишковою

метаплазією епітелію та хронічним *H. pylori* асоційованим гастритом, а також виявлення та значення відмінностей комплексного та рутинного ендоскопічних досліджень за результатами гістологічного дослідження біопсій слизової стравоходу.

Для оцінювання поширеності метапластичних змін епітелію стравоходу пацієнтів розділено на три основні групи. Першу групу склали пацієнти, яким проведено комплексні езофагогастродуоденоскопії і виявлено метапалазований циліндричний епітелій CLE, який при патогістологічному дослідженні був оцінений, як шлунковий епітелій. Другу групу склали пацієнти, у яких виявлено метапластичний циліндричний епітелій CLE під час езофагогастродуоденоскопії, який при патогістологічному дослідженні оцінений, як кишковий епітелій з наявністю келихоподібних клітин. Третю групу склали пацієнти, у яких метапластичні зміни епітелію стравоходу не виявлено. При дослідженні поширеності аденокарциноми та диспластичних змін епітелію стравоходу виділено в окремі групи також протоколи досліджень пацієнтів, у яких при гістологічному дослідженні біоптатів стравоходу виявлено дисплазію низького та високого ступенів метаплазованого епітелію та включено 4 протоколи обстеження пацієнтів, у яких виявлено аденокарциному стравоходу. Такі групи було сформовано із пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг». Чисельність групи без метапластичних змін епітелію стравоходу склала 4482 протоколи досліджень. Чисельність групи зі шлунковою метаплазією епітелію становила 876 протоколів досліджень пацієнтів. Чисельність групи із кишковою метаплазією епітелію становила 2034 протоколи досліджень пацієнтів. 48 із дисплазією низького ступеню та 16 із дисплазією високого ступеню. У цих групах проаналізовано ендоскопічні зміни слизової стравоходу, патоморфологічні зміни слизової стравоходу та шлунку, наявність інфікування *H. pylori*.

Серед обстежених пацієнтів чоловічої статі було 3684 осіб (49,8%), жіночої - 3708 (50,2%), вік обстежених становив від 10 до 79 років (рис. 2.1).

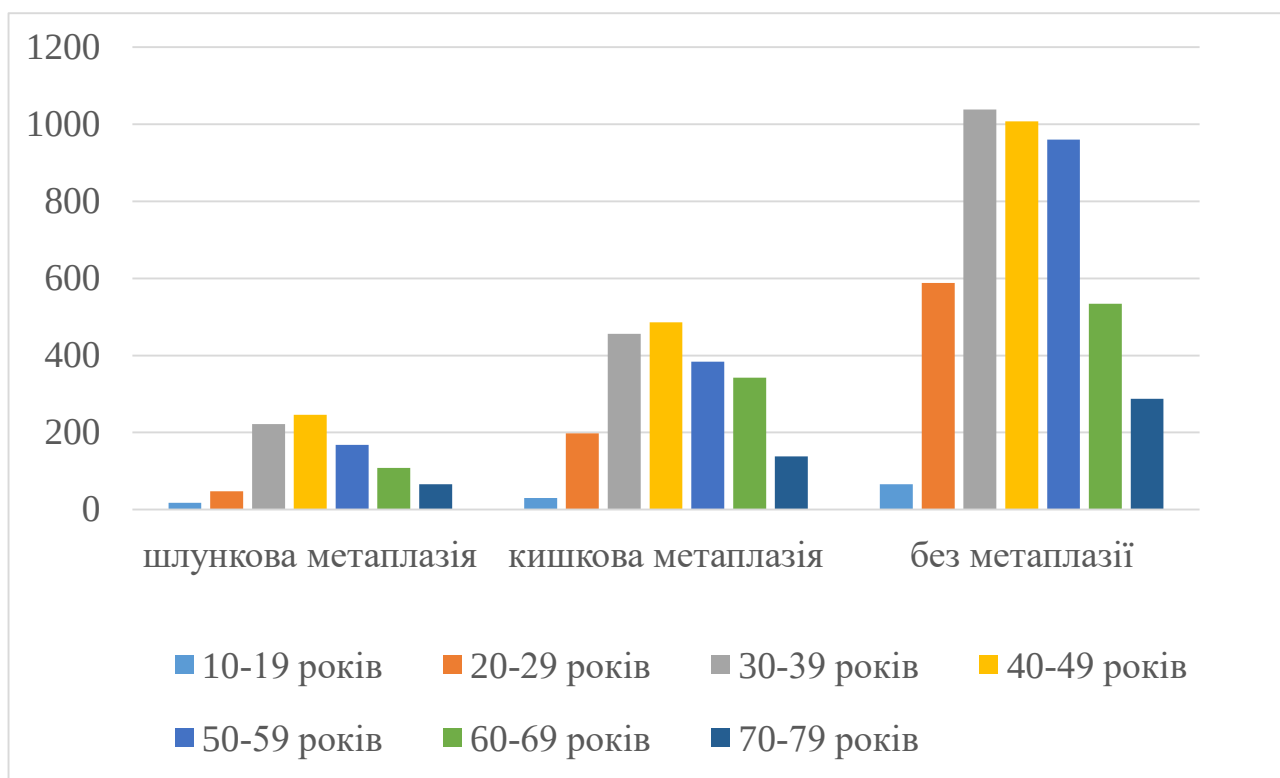


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів у групах зі шлунковою, кишковою метаплазією епітелію стравоходу та без метаплазії за віком (%)

Для порівняння результатів комплексних та рутинних езофагогастродуоденоскопій були сформовані групи за період 2014-2016 років із пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг» (2437 пацієнтів), та за той самий період із пацієнтів центрального госпіталю ВМУ СБУ (2660 пацієнтів). Чисельність обстежених у групах при рутинному обстеженні становила: група зі шлунковою метаплазією – 67 пацієнтів, із кишковою метаплазією – 58, із дисплазією – 22, без метаплазії – 2513; при комплексній відеоезофагогастроскопії із використанням додаткових методів візуалізації в кожному випадку: група зі шлунковою метаплазією – 184 досліджень, із

кишковою метаплазією – 657, із дисплазією – 32, без метаплазії – 1564. У пацієнтів визначалися наявність та вид метаплазії епітелію стравоходу, шлункова або кишкова, також оцінювалися наявність та ступінь дисплазії.

Для оцінювання поширеності патології також досліджено аутопсійний матеріал, серед якого сформовано 3 групи: група без ознак метаплазії, та 2 груп із наявністю шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу. Чисельність груп становила 126, 14 та 28 випадків відповідно.

До чинників ризику СБ у літературі відносять належність до чоловічої статі. Розподіл за статтю серед пацієнтів без метаплазії, зі шлунковою та з кишковою метаплазією епітелію стравоходу представлено на рис. 2.2.

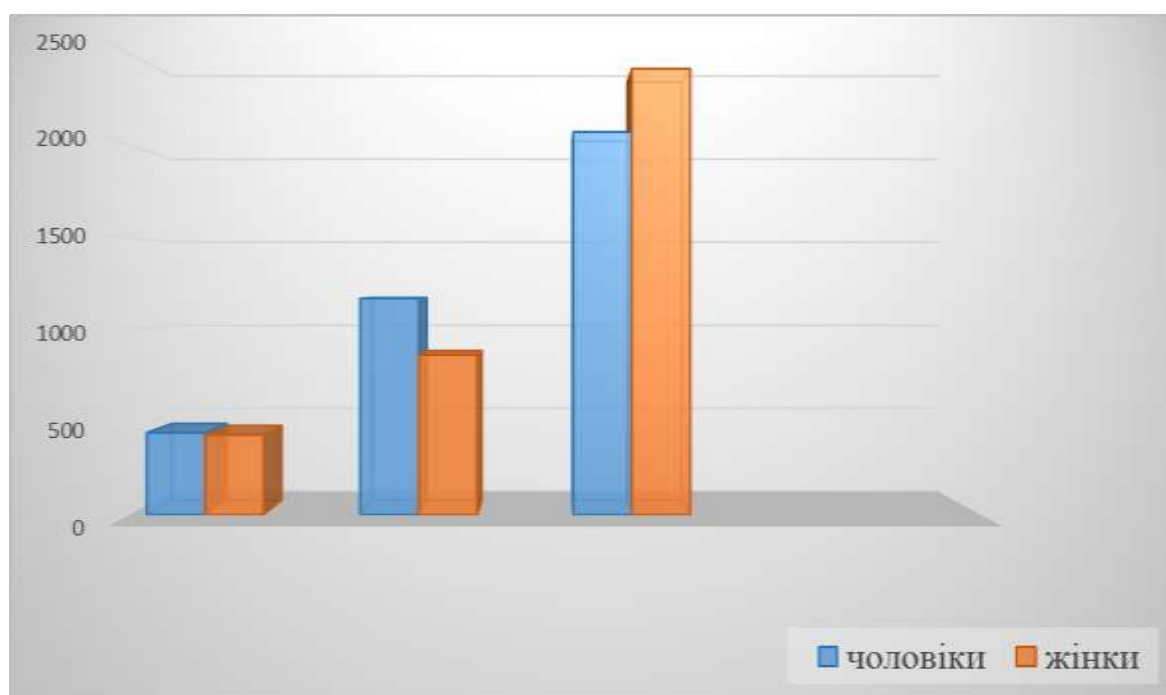


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежених зі шлунковою, кишковою метаплазією епітелію стравоходу та без метаплазії за статтю

На підставі отриманих даних після проведення їх статистичної обробки було зроблено висновки про поширеність метастатичних змін епітелію стравоходу, наявність та характер зв'язку з інфікуванням *H. pylori*, хронічним

гастритом із кишковою метаплазією та атрофією слизової шлунка, сформовано модель алгоритму визначення рівня ризику СБ та запропоновано оптимальний поріг відсічення за показниками чутливості та специфічності. З огляду на відмінності в рекомендаціях різних держав щодо включення в поняття стравохід Барретта або лише кишкової, або обох видів метаплазії, у роботі проведено аналіз окремо для кожного з видів змін та окремо сформульовано висновки. Для запобігання суперечностям із термінологією стравоходом Барретта в роботі називалися випадки кишкової метаплазії епітелію стравоходу.

2.3 Методи досліджень, які використовувалися при обстеженні стравоходу та шлунку

Пацієнтам, яких включено у вибірку, у 2010-2018 роках в Універсальній клініці «Оберіг», було проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію гастроскопами Olympus Q160-Z та Olympus EVIS EXERA II. При обстеженні використовували методику оцінювання візуальних змін слизової стравоходу таких, як наявність та вид ямок, оцінювання судинного малюнка із використанням методу віртуальної хромоендоскопії NBI-вузькоспектральної ендоскопії з оптичним перетворенням зображення, що підвищує його контрастність та чіткість. Огляд у режимі NBI дав змогу досліджувати малюнок епітелію та оцінити наявність та тип метаплазії під час ендоскопічного дослідження, виконати прицільну біопсію. NBI обмежує довжину хвиль світла, яке використовується для ендоскопічної візуалізації. Більш короткі хвилі синього світла висувають на перший план поверхневу капілярну сітку в той час, як довгі хвилі зеленого світла висувають на перший план субепітеліальні судини, що дає змогу ідентифікувати дрібні патологічні зміни слизової. Через те, що синє світло поглинається гемоглобіном можна виявити зміни в судинах, які пов'язані з

неоплазією, вже при ендоскопічному дослідженні [43, 44, 51, 52, 53, 114]. При гістологічному дослідженні виявляли фундальну шлункову метаплазію епітелію стравоходу (круглі ямки при ендоскопічному обстеженні з NBI), шлункову метаплазію кардіального типу (овальні ямки), спеціалізовану кишкову метаплазію (мозкоподібні ямки), а при зруйнованих ямках виявлялася дисплазія епітелію низького або високого ступеню [115].

Також застосовувався метод хромоезофагоскопії 1,5% оцтовою кислотою, який базується на зворотній денатурації протеїна цитоплазми клітин та посиленні структурної деталізації, завдяки чому можна чітко побачити мікроструктуру й зробити висновки про тип метаплазії в СБ [114]. Комплексне використання всіх методів візуалізації дало можливість виявити метапластичні зміни та прицільно взяти біопсію. Відповідно до Сіетлського біопсійного протоколу при виявленні ділянки циліндричноклітинного сегменту незалежно від його довжини виконувалась 4-квадрантна біопсія кожні 2 см. Із підозрілих ділянок брались додаткові біопсії [111, 116, 117].

При ендоскопічному дослідженні також оцінювався розмір ураження. Згідно з класифікацією 2017 року, яка рекомендована гастроентерологічною спільнотою Японії, виділяють довгий та короткий сегменти. Довгий сегмент СБ – наявність циркулярної слизової Барретта вздовж 3 см або більше. Короткий сегмент СБ - наявність циркулярної слизової Барретта до 3 см або нециркулярна слизова Барретта [22, 28]. До 2017 року використовували Празькі СМ критерії [2, 7, 8]. Окремо в протоколі ендоскопічного дослідження відмічалися розміри островців метаплазії.

У групі порівняння, яка сформована із пацієнтів центрального госпіталю ВМУ СБУ в період 2014-2016 років пацієнтам проводилася рутинна езофагогастродуоденоскопія гастроскопом Olympus EVIS EXERA II, але NBI-хромоскопія, хромоскопія Люголем, метиленовим синім проводилися лише у випадках виявлення змін у білому світлі згідно з рекомендаціями Американської Гастроентерологічної Асоціації [46, 114,

115]. У підозрілих щодо наявності метаплазії епітелію стравоходу випадках робили біопсію. Поширеними ускладненнями біопсій стравоходу є кровотечі, підвищена кількість біопсій потребує додаткових матеріальних витрат, тому в рутинній практиці біопсії проводяться обмежено.

2.3.1 Патоморфологічне дослідження аутопсійного матеріалу

Для виявлення ділянок ураження на аутопсійному стравоході використовувалися такі ж барвники, як при хромоскопії при ендоскопічному дослідженні: водний розчин Люголя та метиленового синього після відмивання стінки стравоходу від слизу із подальшим взяттям шматочків із ділянок із макроскопічними змінами. Розчин Люголю реагує з глікогеном незроговілого плоского епітелію, який через 2-3 секунди після нанесення забарвлюється в чорний, темно-коричневий або зелено-коричневий колір. Метаплазований епітелій СБ не забарвлюється розчином Люголю. Метиленовий синій абсорбується епітелієм тонко- та товстокишкового типів і забарвлює в синій колір, не забарвлює плоский та епітелій шлункового типу, а також ділянки дисплазії та аденокарциноми. Тому ділянки СБ можуть мати мозаїчний вигляд. Метиленовий синій використовувався після відмивання слизу і з подальшим інтенсивним змиванням водою [114, 115] для виявлення уражень слизової, визначення їх меж для забору матеріалу.

2.3.2 Гістологічне дослідження. Оцінювання гістологічних змін у стравоході та шлунку

У всіх випадках циліндричної метаплазії епітелію стравоходу, які були виявлені під час відеоезофагогастроскопії, проводилося гістологічне дослідження біопсій стравоходу.

Ендоскопічні біоптати та фрагменти стінки стравоходу, які були відібрані при макроскопічному дослідженні слизової стравоходу померлих, фіксувалися у 10% розчині формаліну. Через добу матеріал проводився в гістопроесорі карусельного типу STP-120. У підготовці гістологічного матеріалу використовувалися також заливочна станція ЕС-350, ротаційний мікромом 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 стравоходу при забарвленні гематоксиліном та еозином оцінювалися: наявність метапластичних, диспластичних, запальних змін.

У слизовій шлунку визначали наявність та вираженість кишкової метаблазії епітелію при забарвленні гематоксиліном та еозином, при забарвленні за Романовським-Гімзе виявляли Н. рурогі. Наявність, ступінь та стадію атрофії визначали за OLGA [50, 111, 113, 114, 116]. У біоптатах із 5 точок під час гістологічного дослідження визначали відсоток атрофованих, відсутніх залоз або залоз із метаблазованим епітелієм, за загальнопринятою схемою оцінювали ступінь та стадію атрофії [2, 50, 111]. Оцінювали біоптати з антрального відділу шлунку (передньої та задньої стінки), з тіла шлунку (передньої та задньої стінки), з кута шлунку, взяті відповідно до Хьюстонського протоколу [118]. Кожен біоптат окремо маркувався. У дослідженні пацієнти не розподілялися за стадією атрофії слизової шлунку. Наявність кишкової метаблазії епітелію шлунку також діагностували, як атрофію залоз слизової шлунку. Випадки хронічного атрофічного гастриту із кишковою метаблазією досліджено окремо для виявлення зв'язку метаблазії епітелію стравоходу та метаблазії епітелію шлунку.

У частині випадків ендоскопічне закінчення не збігалось із гістологічним, вони були віднесені до групи без метапластичних змін разом із тими випадками, в яких метаблазії епітелію не було виявлено під час ендоскопічного дослідження. При виявленні високого циліндричного

епітелію в біоптаті слизової стравоходу оцінювалася наявність келихоподібних клітин, наявність дисплазії. При шлунковій метаплазії циліндричний епітелій не мав келихоподібних клітин, ці випадки відібрано в групу зі шлунковою метаплазією епітелію. Випадки «мозкоподібного» малюнку при ендоскопічному за умови гістологічного підтвердження були включені до другої досліджуваної групи з метаплазією епітелію кишкового типу. Обов'язковим критерієм оцінювання метаплазії, як кишкової, є наявність келихоподібних клітин з оптично порожньою цитоплазмою.

Дані аналізу протоколу комплексної фіброгастродуоденоскопії та гістологічного дослідження біопсій епітелію стравоходу та шлунку вносилися в картку обліку пацієнта. Остання включала загальні дані про пацієнта: номер обстеження, вік, стать, первинне чи повторне дослідження. Випадки повторного обстеження пацієнтів були проаналізовані, але в дослідження при проведенні розрахунків не включені. Також картка містила інформацію про зміни, які були виявлені під час ендоскопічного обстеження (наявність метаплазії та дисплазії ураженої ділянки), результати гістологічного дослідження: наявність, вид метаплазії, дисплазії епітелію слизової стравоходу та інфікованість *H. pylori*, наявність хронічного атрофічного гастриту, кишкової метаплазії слизової шлунку.

2.4 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Збір отриманих даних ендоскопічного та гістологічного матеріалу проводився із використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016.

Статистична обробка результатів досліджень проводилась із використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21 та з використанням пакету MedStat, який призначений для аналізу медико-біологічних та фармацевтичних даних. Вибір процедур аналізу та критеріїв

перевірки статистичних гіпотез, які використовуються в пакеті, відповідає міжнародним стандартам GCP, ICH та задовольняє вимоги доказової медицини (EBM) [123].

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

Перевірка розподілу кількісних показників на нормальність проводилась із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для кількісних показників із нормальним розподілом були розраховані межі 95% довірчого інтервалу, стандартне відхилення й середнє арифметичне. При порівнянні середніх арифметичних використано t-критерій Стюдента. Для порівняння незалежних сукупностей при відхиленні розподілу від нормального використано W-критерій Вілкоксона, U-критерій Манна-Уїтні [124, 125].

Для виявлення відмінностей у групах за віком проведено множинне порівняння груп, апостеріорне порівняння проводилося з урахуванням поправки Бонферроні.

При оцінюванні поширеності метастатичних змін епітелію стравоходу в досліджуваній вибірці результати представлено у вигляді долі з розрахованим 95% довірчим інтервалом [125].

Порівняння номінальних даних проводилося з використанням критерію хі-квадрат Пірсона [126, 127].

Сила зв'язку фактора з діагнозом була оцінена критерієм ϕ , критерієм V Крамера (розрахунки проводились із використанням програми) і критерієм K Чупрова, які для чотирьохпольних таблиць приймають однакові значення.

Також розраховувався коефіцієнт спряженості Пірсона (C) і його скоректоване значення (C') [128, 129].

Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Сила зв'язку між чинником ризику та досліджуваними змінами в слизовій стравоходу за отриманими коефіцієнтами була оцінена з використанням шкали Чеддока (табл. 2.1) [130].

Таблиця 2.1 – Визначення тісноти зв'язку. Шкала Чеддока

Значення коефіцієнта	Сила зв'язку
$<0,1$	Незначна
$0,1 - <0,2$	Слабка
$0,2 - <0,4$	Середня
$0,4 - <0,6$	Відносно сильна
$0,6 - <0,8$	Сильна
$0,8 - 1,0$	Дуже сильна

Для кількісного оцінювання ймовірності захворювання, яка пов'язана з наявністю фактора ризику, було розраховано показник відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ ВШ. Показник вважався статистично значущим на рівні 0,05, якщо ДІ не включав 1. Також проведено розрахунки ВШ у моделі логістичної регресії, яка включила всі досліджувані в роботі фактори ризику метаплазії епітелію стравоходу. Модель розрахунку ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу залежно від наявності досліджуваних факторів створено з використанням логістичного регресійного аналізу [131, 132, 133].

Основні положення цього розділу опубліковані в статтях [8, 58, 119, 122], апробовані на наукових форумах [143, 144, 145, 149, 150], додатково відображені в інформаційному листі [142].

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ МЕТАПЛАСТИЧНИХ, ДИСПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ ТА АДЕНОКАРЦИНОМИ СТРАВОХОДУ В ДОСЛІДЖУВАНИХ ВИБІРКАХ

Дані про поширеність СБ, які освітлено в літературних джерелах, коливаються в межах від 0,4 до 13,4 % [38, 39, 134]. Більшість авторів відмічає залежність поширеності патології від регіону, де проводилося дослідження (Кавказ, Японія), статі та віку. Крім того, методологічний підхід при ендоскопічному обстеженні та матеріально-технічні можливості медичного закладу також можуть відрізнятися, що обумовлює різну частоту та точність забору біопсій. А розходження у визначенні СБ, як обох типів метаплазії епітелію стравоходу або метаплазії лише кишкового типу додають невизначеності при оцінюванні поширеності патології. Для України немає даних про поширеність метапластичних змін епітелію стравоходу та аденокарциноми стравоходу відокремлено від плоскоклітинного раку стравоходу.

Пацієнти, у яких виявляють стравохід Барретта, не мають специфічних скарг і проходять відеоезофагогастроуденоскопію з приводу інших захворювань шлунково – кишкового тракту. Тому стосовно слизової стравоходу ендоскопічне дослідження є скринінговим методом, вибірка є випадковою. З урахуванням вищенаведеного в дослідженні проведено аналіз поширеності метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу у вибірці 7396 пацієнтів, яким проведено езофагогастроуденоскопію в Універсальній клініці «Оберіг», та в 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ. Для забезпечення різностороннього підходу до визначення поширеності СБ пацієнтів зі шлунковою та пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію стравоходу виділено в окремі групи дослідження.

3.1 Поширеність метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу в досліджуваній вибірці за результатами ендоскопічного та гістологічного досліджень при проведенні комплексної езофагогастроуденоскопії кожному пацієнту

Поширеність метапластичних змін епітелію стравоходу оцінювалася за результатами гістологічного дослідження біопсій слизової стравоходу, які були взяті при комплексному ендоскопічному дослідженні в Універсальній клініці «Оберіг» протягом 9 років, з 2010 року по 2018 рік включно. При ендоскопічному обстеженні слизової стравоходу в частини пацієнтів виявлялися ділянки з округлими, овальними ямками, вогнища з мозкоподібним малюнком у вигляді «язиків» у нижній третині стравоходу [7, 8, 14]. Також оцінювався судинний малюнок. Для кожного пацієнта застосовувались усі методи візуалізації при обстеженні стравоходу, незалежно від скарг та анамнезу. У кожному випадку виявлених при огляді змін бралися біоптати слизової стравоходу. Це дало змогу оцінити поширеність циліндричноклітинної метаплазії епітелію стравоходу на підставі гістологічного дослідження, оцінити характер метапластичних змін та виявити випадки із дисплазією. При гістологічному дослідженні циліндрична метаплазія епітелію стравоходу залежно від відсутності чи наявності келихоподібних клітин оцінювалась, як шлункова (рис. 3.1) або кишкова метаплазія епітелію стравоходу. З урахуванням існуючих розбіжностей у трактуванні термін «стравохід Барретта» в роботі застосовувався лише стосовно кишкової метаплазії епітелію, що не суперечить жодним визначенням.

При гістологічному дослідженні типовою є поява метаплазованих ділянок поряд із запальним інфільтратом, грануляційною тканиною, ерозіями, які патогенетично виникають під впливом кислого та жовчного рефлюктату (див. рис.3.1).

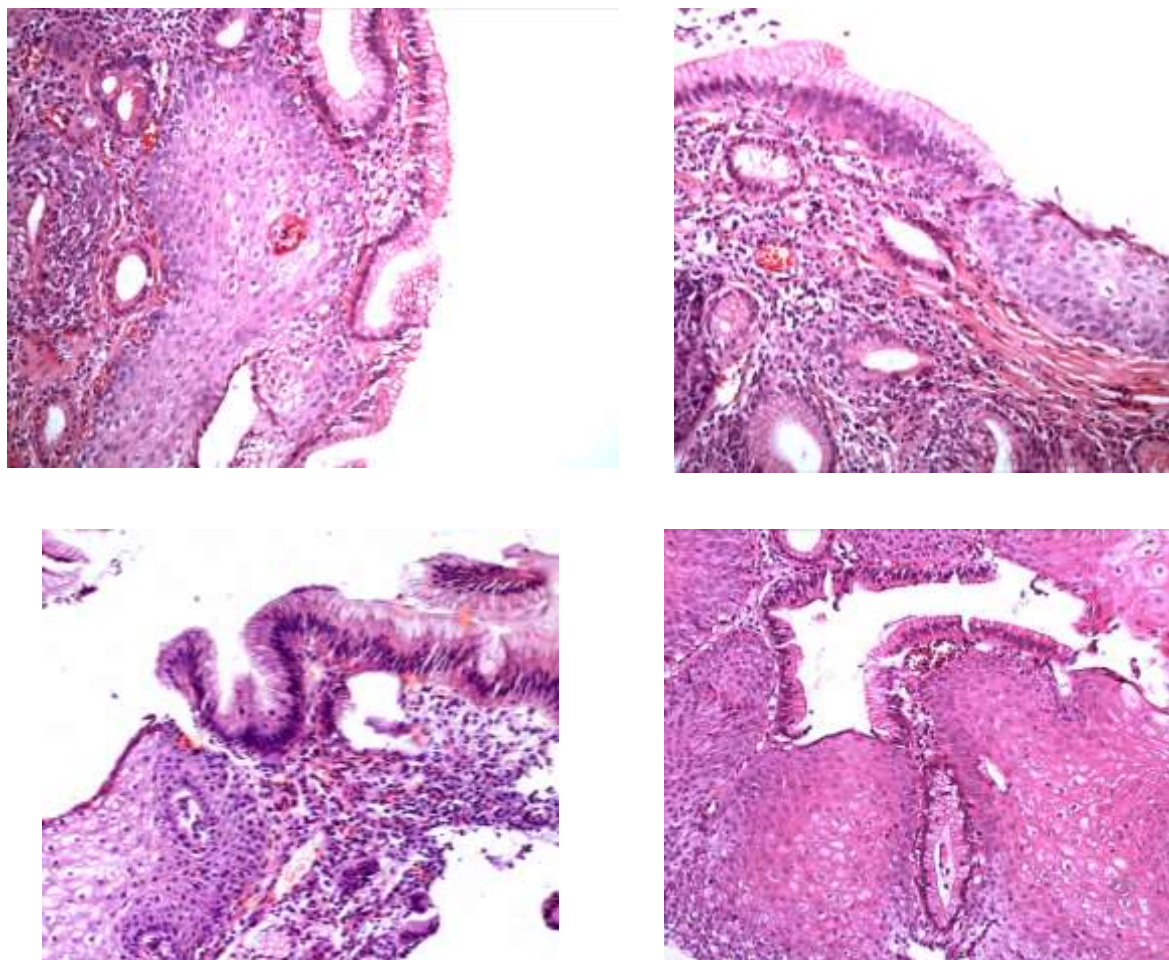


Рисунок 3.1 – Шлункова метаплазія епітелію стравоходу. Слизова нижньої третини стравоходу із ділянкою епітелізації циліндричним епітелієм шлункового типу, запальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Об.20^х. Ок. 10^х

Наявні нейтрофіли, у тому числі інтраепітеліальні, вказують на активність запалення. Порушення, які виникають на етапах регенерації, призводять до виникнення циліндричного епітелію поряд із багат шаровим плоским, з іншого боку, метаплазія є пристосуванням до нетипового впливу кислого рН. Для диференціювання типів метаплазії обов'язковою ознакою кишкової метаплазії епітелію стравоходу є наявність келихоподібних клітин серед циліндричного епітелію метаплазованої ділянки (див. рис. 3.2).

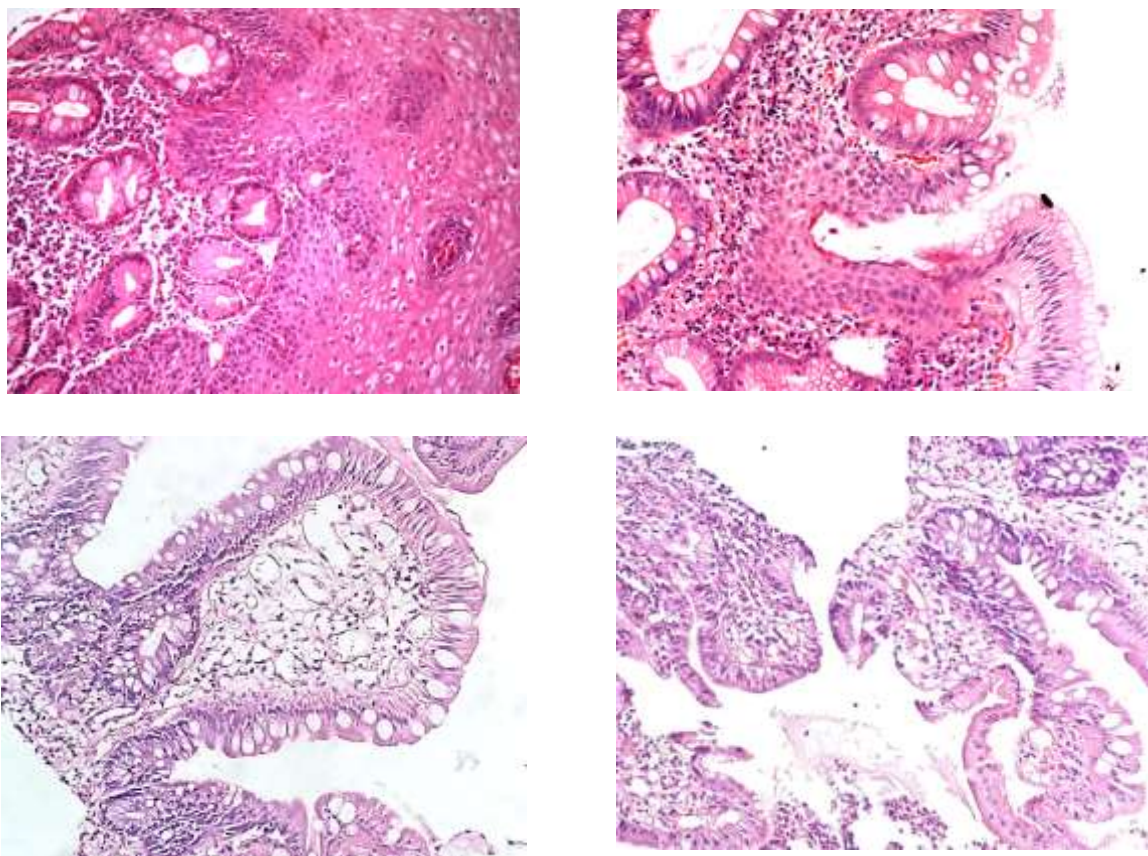


Рисунок 3.2 – Стравохід Барретта. Слизова стравоходу з метаплазією циліндричного епітелію з келихоподібними клітинами з оптично порожньою цитоплазмою (кишкова метаплазія), у стромі поодинокі лімфоцити.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення: Об.20^x. Ок. 10^x

Келихоподібні клітини містять сульфо- та сіаломуцини, які створюють оптично прозору область у клітині та характерно змінюють її форму. У стромі часто присутні ознаки хронічного запального процесу у вигляді лімфоплазмоцитарної інфільтрації, можуть бути набряк та гіперемія.

У роботі поширеність метаплазії епітелію стравоходу визначалась у вибірці 7396 пацієнтів, яким проведено комплексні езофагогастро-дуоденоскопії. Визначення поширеності у вибірковій сукупності є більш достовірним для патології, яка виявляється випадково, ніж у генеральній сукупності. При визначенні поширеності серед населення за результатами

медичних оглядів або по зверненням за медичною допомогою частина випадків СБ не виявляється, якщо пацієнту не призначено ендоскопічне дослідження. А за відсутності скарг, що типово для СБ, ендоскопічне дослідження призначається лише тим пацієнтам, які мають скарги на інші захворювання.

Отримані результати гістологічного дослідження ендоскопічних біопсій стравоходу зображено у вигляді діаграми на рисунку 3.3.

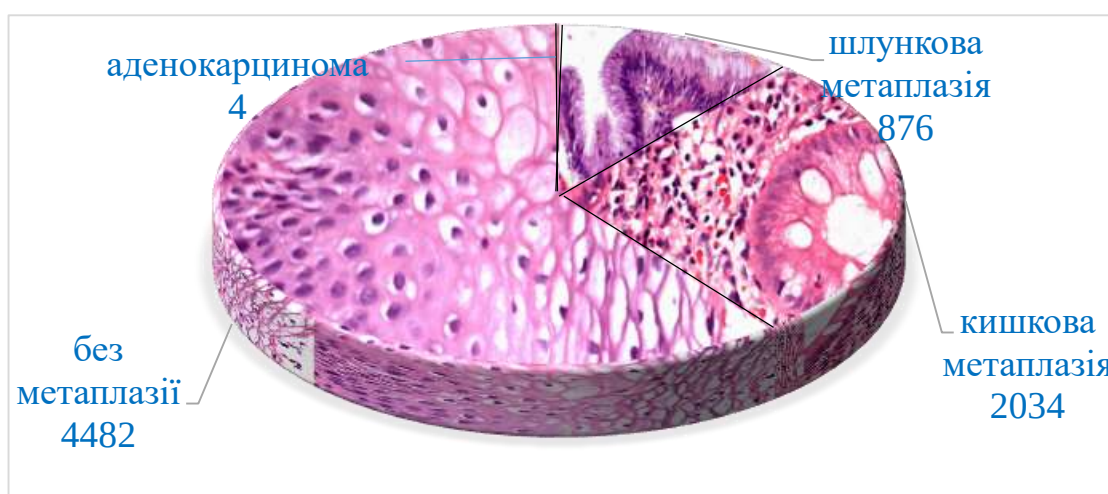


Рисунок 3.3 – Виявлені зміни слизової стравоходу за результатами 7396 відеоезофагогастроскопій із гістологічним підтвердженням змін епітелію стравоходу

Дослідження стравоходу є скринінговим, вибірка неповторна та випадкова, що забезпечується відсутністю специфічних скарг у пацієнтів, проведення дослідження було обумовлено наявністю скарг на патологію інших відділів шлунково-кишкового тракту. При гістологічному дослідженні біоптатів слизової стравоходу метапластичні зміни серед обстежених розподілилися наступним чином: шлункова метаплазія епітелію стравоходу виявлена в 876 обстежених, що становить 11,8% (95% ДІ 11,1-12,6%); кишкова метаплазія – у 2034 пацієнтів, 27,5% (95% ДІ 26,5-28,5%). Тож

поширеність СБ за результатами дослідження у вибірковій сукупності становить 275‰ (95% ДІ 265-285‰).

У 4482 з 7396 (60,6%, 95% ДІ 59,5-61,7%) пацієнтів змін епітелію стравоходу не виявлено. Виявлені при гістологічному дослідженні 2910 випадків метаплазії епітелію стравоходу становлять 39,4% (95% ДІ 38,3-40,5%) і вказують на високу розповсюдженість патології, що корелює із поширеністю основного патогенетичного фактору, ГЕРХ.

3.2 Поширеність метаплазій епітелію стравоходу шлункового та кишкового типів у досліджуваній вибірковій сукупності залежно від статі

Відомим із літературних джерел фактором ризику СБ є чоловіча стать, хоча трапляються і протилежні повідомлення. У роботі зв'язок шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю досліджено в неповторній випадковій вибірці 7392 пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг», яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію у 2010-2018 рр. У стравоході матеріал для гістологічного дослідження забирали відповідно до Сієтлського протоколу.

В обстеженні взяли участь 3684 (49,8%) чоловіків, 3708 (50,2%) жінок. У 1614 (43,8%) чоловіків і в 1296 (35,0%) жінок виявлено метаплазію епітелію стравоходу, яка була підтверджена при гістологічному дослідженні. З 39,4% обстежених із метаплазією 21,8% - чоловіки, 17,5% - жінки.

Результати аналізу отриманих даних ендоскопічного та гістологічного обстежень слизової оболонки стравоходу без розподілу виявлених метапластичних змін епітелію на шлунковий та кишковий типи в чоловіків та жінок представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Таблиця спряженості для метаплазії епітелію стравоходу та фактору ризику - чоловіча стать

Стать	Показник	Без метаплазії	З метаплазією	Разом
Жіноча	Частота	2412	1296	3708
	Очікувана частота	2248,3	1459,7	3708,0
	% від статі	65,0%	35,0%	100%
	% від метаплазій	53,8%	44,5%	50,2%
	% з таблиці	32,6%	17,5%	50,2%
Чоловіча	Частота	2070	1614	3684
	Очікувана частота	2233,7	1450,3	3684,0
	% від статі	56,2%	43,8%	100%
	% від метаплазій	46,2%	55,5%	49,8%
	% з таблиці	28,0%	21,8%	49,8%
Разом	Частота	4482	2910	7392
	Очікувана частота	4482,0	2910,0	7392,0
	% від статі	60,6%	39,4%	100%
	% від метаплазій	100%	100%	100%
	% з таблиці	60,6%	39,4%	100%

Таким чином, серед пацієнтів із метаплазією 55,5% чоловіків. Для визначення значущості зв'язку метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю проведено визначення критерію хі-квадрат $\chi^2 = 60,770$, число ступенів вільності $k = 1$, рівень значущості $p < 0,001$, точний критерій Фішера (двосторонній) $p < 0,001$. Оцінювання сили зв'язку проводилася за нормованим значенням коефіцієнта спряженості Пірсона $C' = 0,127$, критерієм $\phi = 0,091$, критерієм Крамера $V = 0,091$. Такі показники вказують на те, що взаємозв'язок статі з метаплазією епітелію стравоходу є статистично значущим, сила зв'язку слабка. ВІШ для чоловічої статі 1,451 (95% ДІ 1,321-1,594), $p < 0,001$. Ризик виникнення метаплазії епітелію стравоходу в чоловіків вищий, ніж у жінок.

Для відокремленого дослідження обох видів метапластичних змін епітелію стравоходу виділено групи пацієнтів зі шлунковою метаплазією

епітелію стравоходу, яка складала 876 осіб, з кишковою метаплазією – 2034 осіб і пацієнтів без метаплазії – 4482 особи.

За статтю зміни епітелію стравоходу розподілилися наступним чином. Серед чоловіків шлункову метаплазію епітелію стравоходу виявлено в 444 (12,1%, 95% ДІ 11,0-13,1%), кишкову метаплазію – в 1170 (31,8%, 95% ДІ 30,3-33,3%). У жінок у дослідженні шлункова метаплазія епітелію стравоходу виявлена в 432 осіб (11,7%, 95% ДІ 10,6-12,7%), кишкова метаплазія – у 864 осіб (23,3%, 95% ДІ 22,0-24,7%). Звертає увагу вищий рівень захворюваності на СБ саме з кишковою метаплазією серед чоловіків. Отримані дані представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Розподіл пацієнтів із різними змінами епітелію стравоходу за статтю

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

Для виявлення залежності частоти кожного із видів метаплазії епітелію стравоходу від статі проведено статистичний аналіз отриманих даних окремо для шлункової та кишкової метаплазії.

Для оцінювання впливу належності до чоловічої статі, як фактору ризику виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу, проведено статистичну обробку отриманих даних для групи пацієнтів зі шлунковою метаплазією та групи, у яку були включені пацієнти без шлункової метаплазії. Отримані результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 – Таблиця спряженості для шлункової метаплазії епітелію стравоходу та фактору ризику - чоловіча стать

Стать	Показник	Без шлункової метаплазії	З шлунковою метаплазією	Разом
Жіноча	Частота	3276	432	3708
	Очікувана частота	3268,6	439,4	3708
	% від статі	88,3%	11,7%	100%
	% від шлункової метаплазії	50,3%	49,3%	50,2%
	% з таблиці	44,3%	5,8%	50,2%
Чоловіча	Частота	3240	444	3684
	Очікувана частота	3247,4	436,6	3684
	% від статі	87,9%	12,1%	100%
	% від шлункової метаплазії	49,7%	50,7%	49,8%
	% з таблиці	43,8%	6,0%	49,8%
Разом	Частота	6516	876	7392
	Очікувана частота	6516	876	7392
	% від статі	88,1%	11,9%	100%
	% від шлункової метаплазії	100,0%	100%	100%
	% з таблиці	88,1%	11,9%	100%

Серед пацієнтів зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу 50,7% чоловіки. Для оцінювання зв'язку шлункової метаплазії епітелію стравоходу із чоловічою статтю проведено визначення критерію хі-квадрат Пірсона $\chi^2 = 0,285$ число ступенів вільності $k = 1$ на рівні значущості $p = 0,593$, а при розрахунку точного критерію Фішера двустороння значущість $p = 0,614$, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці в частоті виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу в осіб чоловічої статі, порівнюючи з особами жіночої статі. ВШ виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу в чоловіків 1,039 (ДІ 0,902-1,197) на рівні значущості $p=0,593$, як порівняти з жінками. ДІ ВШ менше та більше 1, p більше 0,05

вказують на відсутність статистично значущого зв'язку шлункової метаплазії епітелію стравоходу та чоловічої статі. Тобто чоловіча стать не є фактором ризику шлункової метаплазії в стравоході.

Також проведено статистичний аналіз отриманих даних для визначення зв'язку кишкової метаплазії епітелію стравоходу з чоловічою статтю.

При дослідженні пацієнтів із кишковою метаплазією та без кишкової метаплазії епітелію стравоходу отримано результати, які представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Таблиця спряженості для кишкової метаплазії епітелію стравоходу та чиннику ризику-чоловіча стать

Стать	Показник	Без кишкової метаплазії	З кишковою метаплазією	Разом
Жіноча	Частота	2844	864	3708
	Очікувана частота	2687,7	1020,3	3708
	% від статі	76,7%	23,3%	100%
	% від кишкової метаплазії	53,1%	42,5%	50,2%
	% з таблиці	38,5%	11,7%	50,2%
Чоловіча	Частота	2514	1170	3684
	Очікувана частота	2670,3	1013,7	3684
	% від статі	68,2%	31,8%	100%
	% від кишкової метаплазії	46,9%	57,5%	49,8%
	% з таблиці	34,0%	15,8%	49,8%
Разом	Частота	5358	2034	7392
	Очікувана частота	5358	2034	7392
	% від статі	72,5%	27,5%	100%
	% від кишкової метаплазії	100%	100%	100%
	% з таблиці	72,5%	27,5%	100%

Серед пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію стравоходу 57,5% чоловіків. При статистичній обробці даних із таблиці 3.4 для оцінювання сили зв'язку чоловічої статі із кишковою метаплазією епітелію стравоходу розраховано критерій хі-квадрат $\text{Chi-square} = 66,283$, число ступенів вільності $k = 1$ на рівні значущості $p < 0,001$. ВШ розвитку кишкової метаплазії в чоловіків 1,532 (95% ДІ 1,382-1,698), $p < 0,001$, порівнюючи з жінками.

На підставі критерію хі-квадрат розраховані критерій $\phi = 0,095$, критерій Крамера $V = 0,095$ і коефіцієнт спряженості Пірсона $C = 0,094$, нормоване значення коефіцієнта Пірсона $C' = 0,133$.

Результати вказують на статистично значущу різницю слабкої сили в частоті виникнення кишкової метаплазії епітелію стравоходу в осіб чоловічої статі. При оцінюванні зв'язку СБ з кишковою метаплазією із чоловічою статтю в порівнянні з групою пацієнтів без кишкової метаплазії зроблено висновки про наявність залежності кишкової метаплазії епітелію стравоходу від статі, сила зв'язку слабка. Чоловіки мають вищий у 1,5 рази ризик СБ у порівнянні з жінками.

3.3 Поширеність метаплазій епітелію стравоходу шлункового та кишкового типів у досліджуваній вибірці залежно від віку

Для оцінювання залежності патології від віку пацієнти досліджуваної сукупності (7392) були розподілені за групами по десять років. Вік пацієнтів у досліджуваній вибірковій сукупності був від 10 до 79 років. Для кожного із видів виявленої метаплазії епітелію стравоходу частота випадків у кожній віковій категорії визначалась окремо для виявлення відмінностей між патологіями. Найбільше пацієнтів, яким проведено комплексне скринінгове обстеження стравоходу, віком від 30 до 60 років, група 10-19 років найменша (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Розподіл пацієнтів із та без метаплазії епітелію стравоходу за віком

Вік	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Шлункова метаплазія	18	48	222	246	168	108	66
Кишкова метаплазія	30	198	456	486	384	342	138
Без метаплазії	66	588	1038	1008	960	534	288
Усього	114	834	1716	1740	1512	984	492

Отримані результати представлено у вигляді діаграми на рисунку 3.4.

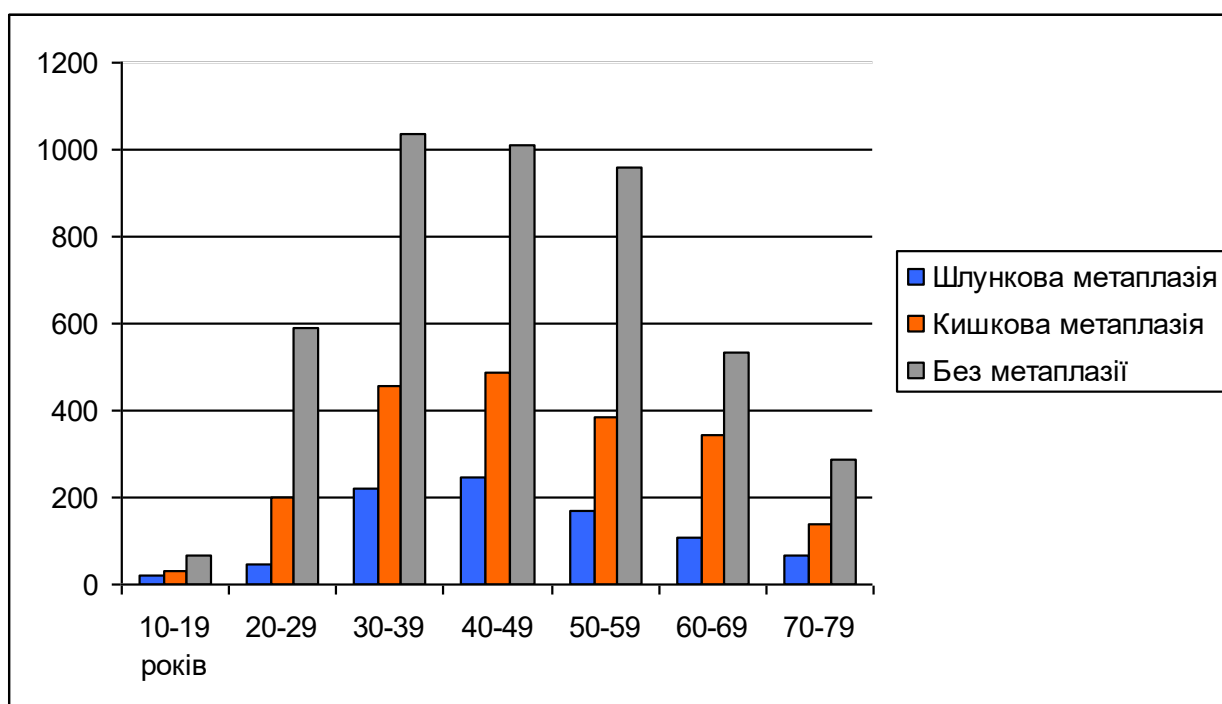


Рисунок 3.4 – Діаграма розподілу обстежених за віком у групах зі шлунковою, кишковою метаплазією епітелію стравоходу та без метапластичних змін

При аналізі кількості обстежених за віком у групах дослідження у відсотках відмінність помітна в групі пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію стравоходу в 60-69 років та в пацієнтів зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу у 20-29 років.

З метою оцінювання залежності кількості хворих із кишковою та шлунковою метаплазією від віку проведені перевірка розподілу в кожній групі залежно від віку на нормальність та порівняння середніх. Перевірка розподілу проводилася за допомогою описової статистики (табл. 3.6.) та з використанням статистичного критерію Шапіро-Уїлка.

Таблиця 3.6 – Описова статистика для розподілу за віком пацієнтів зі шлунковою та кишковою метаплазією епітелію стравоходу

Показник	Результат для шлункової метаплазії	Стандартна помилка (для шлункової метаплазії)	Результат для кишкової метаплазії	Стандартна помилка (для кишкової метаплазії)
Середнє арифметичне	47,40	0,474	47,65	0,325
95% довірчий інтервал	46,47-48,33		47,02-48,29	
5% усічене середнє	47,34		47,56	
Медіана	45,00		45,00	
Дисперсія	196,532		214,886	
Стандартне відхилення	14,019		14,659	
Мінімум	15		15	
Максимум	75		75	
Розмах	60		60	
Міжквартильний розмах	20		20	
Асиметрія	0,197	0,083	0,075	0,054
Експес	-0,436	0,165	-0,790	0,108

Описова статистика включає визначення медіани, середнього арифметичного, асиметрії та ексцесу. Для нормального симетричного розподілу значення медіани (45,0 для пацієнтів у дослідженні) та середнього арифметичного (47,4 для пацієнтів зі шлунковою метаплазією епітелію, 47,7 для пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію в дослідженні) мають бути однакові, а значення асиметрії та ексцесу дорівнювати нулю.

Згідно з літературними джерелами для того, щоби розподіл вважався нормальним, допускається знаходження показників асиметрії та ексцесу в інтервалі від -1 до 1 [139] або від -0,5 до 0,5 за умови, що вибірка становить більше, ніж 100 випадків, що відповідає вибірці в дослідженні [140]. За даними із табл. 3.6 ці показники асиметрії та ексцесу, як для шлункової, так і для кишкової метаплазії епітелію стравоходу вказують на розподіл близький до нормального з урахуванням розміру вибірки. Але значення медіани та середнього арифметичного не збігаються.

Відповідно літературним даним перевірку потрібно проводити декількома способами для більш чіткого оцінювання розподілу даних і його відповідності закону нормального розподілу [140]. Тому перевірку розподілу проведено також за допомогою статистичного критерію Шапіро-Уїлка (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Статистичні критерії оцінювання розподілу на нормальність випадків метаплазії залежно від віку

Метаплазія	Критерій Шапіро-Уїлка		
	Статистика	Ступені вільності	Значущість
Шлункова	0,939	876	0,000
Кишкова	0,944	2034	0,000
Без метаплазії	0,943	4482	0,000

За нульову гіпотезу приймається гіпотеза про те, що розподіл у дослідженні не відрізняється від нормального. Якщо досягнутий рівень значущості при перевірці гіпотези буде менше, ніж критичний рівень значущості ($p = 0,05$), то нульова гіпотеза про схожість розподілу відкидається, розподіл відрізняється від нормального. Якщо p більше, ніж $0,05$, то розподіл не відрізняється від нормального.

Згідно з отриманими даними рівень значущості p для змінної «вік» для всіх груп є менше $0,001$ й дозволяє відкинути нульову гіпотезу про нормальний розподіл. З іншого боку, описова статистика показала, що розподіл є близьким до нормального.

У такому випадку, якщо вважати розподіл близьким до нормального можна застосовувати параметричні методи статистики, так як вибірка велика, що забезпечує достовірність при обчисленні t - критерію Стюдента. Було використано метод розрахунку критерію, який не вимагає рівності дисперсій, $t=0,448$, $p=0,654$. Різниця середніх не є статистично значущою.

Для урахування отриманого відхилення розподілу від нормального в роботі проведено також розрахунок непараметричних критеріїв Манна-Уїтні U та Вілкоксона W . $U = 880542$, $W = 1264668$, $p = 0,611$; $p = 0,360$. Різниця середніх не є статистично значущою.

Отже, незалежно від обраного методу статистичного аналізу (параметричний або непараметричний) різниця середніх не є статистично значущою. Розподіл обстежених за віком у вибірці є близький до нормального. Середній вік пацієнтів із кишковою метаплазією в дослідженні становить 48 років, зі шлунковою метаплазією – 47 років.

При переводі отриманих даних на загальну сукупність міста Києва та Київської області використано офіційні дані про населення 2010-2018 років [141]. Середній вік захворювання був визначений як середнє арифметичне і для пацієнтів із кишковою метаплазією становить 44 (95% ДІ 43,1-44,7) роки, зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу – 43 (95% ДІ 42,1-44,5) роки.

Для кожного із видів виявленої метаплазії епітелію стравоходу частота випадків визначалась окремо. У досліджуваній вибірці звертає увагу пік частоти кишкової метаплазії епітелію серед осіб 60-69 років та низький рівень шлункової метаплазії епітелію стравоходу в осіб 20-29 років (рис.3.5).

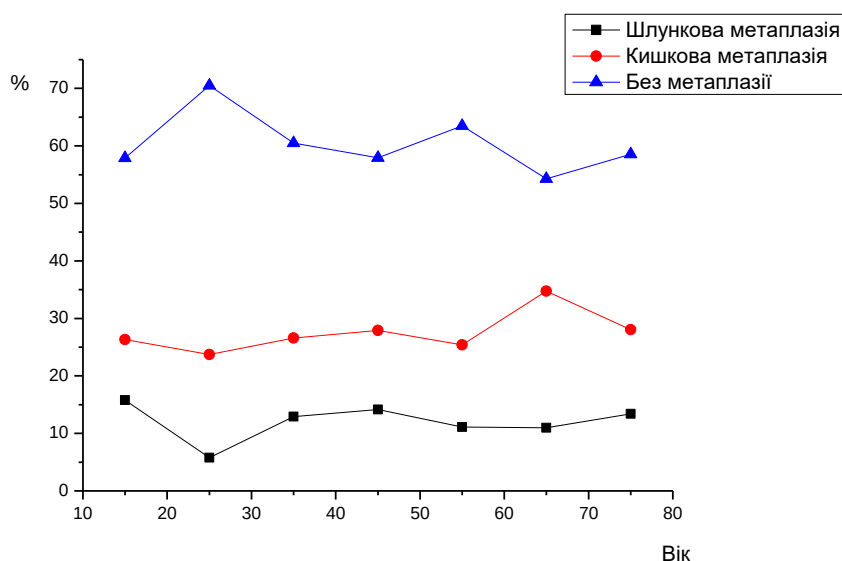


Рисунок 3.5 – Залежність частоти (%) виявлення шлункової та кишкової метаплазії, яка була виявлена під час ендоскопічного дослідження та підтверджена гістологічно, від віку пацієнта та кількість пацієнтів без метапластичних змін у кожній віковій категорії

У кожній віковій групі серед обстежених виявлено пацієнтів зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу: 10-19 років – 15,8% (ДІ 9,7-23,0%), 20-29 років – 5,8% (ДІ 4,3-7,4%), 30-39 років – 12,9% (ДІ 11,4-14,6%), 40-49 років – 14,1% (ДІ 12,5-15,8%), 50-59 років – 11,1% (ДІ 9,6-12,7%), 60-69 років – 11,0% (ДІ 9,1-13,0%), 70-79 років – 13,4% (ДІ 10,5-16,6%) (рис. 3.6).

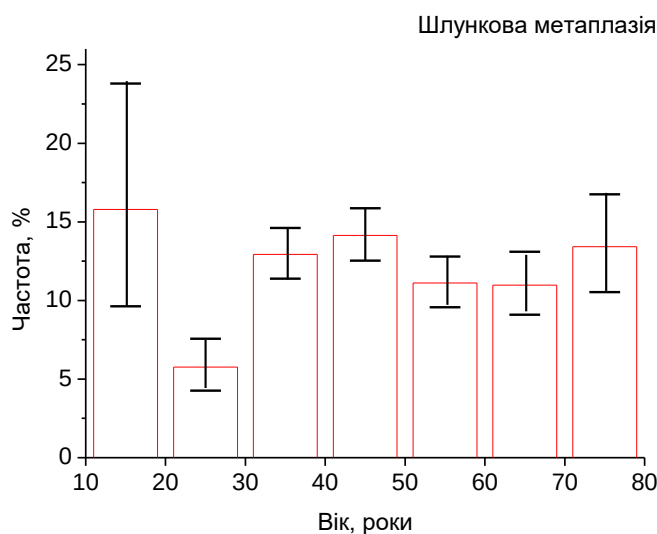


Рисунок 3.6 – Розподіл пацієнтів зі шлунковою метаплазією за віком у відсотках із довірчим інтервалом від усіх обстежених у кожній віковій групі

Оцінено статистичну значущість віку в категорії 20-29 років для виявлення шлункової метаплазії епітелію стравоходу. Обчислено критерій хі-квадрат $\text{Chi-square} = 33,43$. Відмінність є статистично значущою на рівні значущості $p < 0,001$. Нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,095$, сила зв'язку несуттєва.

При проведенні множинного порівняння розподілу пацієнтів зі шлунковою метаплазією по групах за віком статистично значущу відмінність виявлено для групи 20-29 років із наступними групами: 30-39 років – $\text{Chi-square} = 34,49$, $p < 0,001$, 40-49 років – $\text{Chi-square} = 45,16$, $p < 0,001$, 50-59 років – $\text{Chi-square} = 19,72$, $p = 0,003$, 60-69 років – $\text{Chi-square} = 15,72$, $p = 0,015$, 70-79 років – $\text{Chi-square} = 20,90$, $p = 0,002$. Інші пари груп при множинному порівнянні не виявили статистично значущої відмінності. Фактором ризику метаплазії епітелію вважається вік старше 60 років. Тому для цієї групи розраховане ВШ $0,993$ (95% ДІ $0,832-1,184$), $p = 0,934$. ДІ ВШ менше та більше 1, p більше $0,05$ вказують на відсутність статистично значущого зв'язку шлункової метаплазії епітелію стравоходу від віку старше 60 років.

Звертає увагу, що через невелику кількість пацієнтів 10-19 років (18 осіб) ця група має широкий довірчий інтервал, це пояснює відсутність відмінностей від інших груп пацієнтів. Тому групу пацієнтів 10-19 років об'єднано з групою 20-29 років. Для цієї категорії осіб 10-29 років розраховано ВШ виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу, порівнюючи із особами старше 30 років. Виявлено статистично значущу відмінність, ВШ 1,92 (ДІ 1,48-2,50), $p < 0,001$. На підставі проведеного аналізу зроблено висновки, що шлункова метаплазія епітелію частіше трапляється у віці старше 30 років.

Кишкова метаплазія епітелію стравоходу в досліджуваній вибірці була виявлена у 2034 із 7396 пацієнтів (27,5%, 95% ДІ 26,5-28,6%). У кожній віковій групі пацієнтів розраховано відсоток пацієнтів із кишковою метаплазією (рис. 3.7): 10-19 років – 26,3% (95% ДІ 18,7-34,8%), 20-29 років – 23,7% (95% ДІ 20,9-26,7%), 30-39 років – 26,6% (95% ДІ 24,5-28,7%), 40-49 років – 27,9% (95% ДІ 25,8-30,1%), 50-59 років – 25,4% (95% ДІ 23,2-27,6%), 60-69 років – 34,8% (95% ДІ 31,8-37,8%), 70-79 років – 28,0% (95% ДІ 24,2-32,1%).

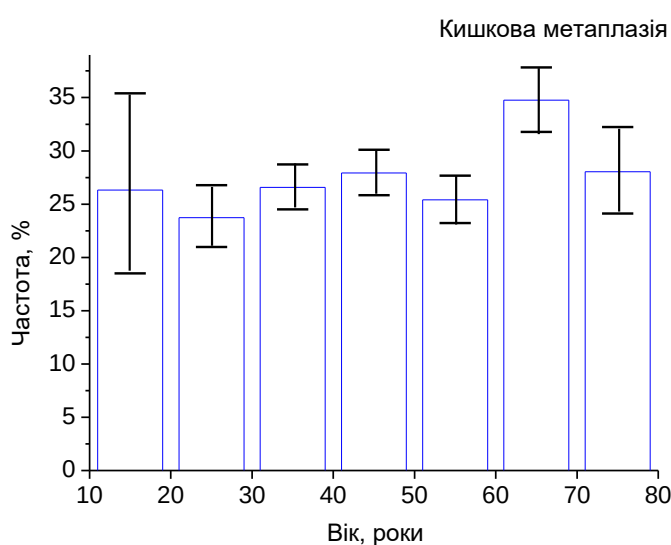


Рисунок 3.7 – Розподіл пацієнтів із кишковою метаплазією за віком у відсотках із довірчим інтервалом від усіх обстежених у кожній віковій групі

Для розподілу пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію за віком існує статистично значущий максимум, порівнюючи з пацієнтами без метаплазії епітелію стравоходу у віковій категорії 60-69 років.

При проведенні множинного порівняння груп за віком серед пацієнтів із кишковою метаплазією виявлено статистично значущу відмінність групи 60-69 років із наступними групами: 20-29 років – Chi-square = 26,14, $p < 0,001$, 30-39 років – Chi-square = 19,39, $p = 0,004$, 40-49 років – Chi-square = 13,33, $p = 0,038$, 50-59 років – Chi-square = 24,52, $p < 0,001$.

Звертає увагу, що за рахунок невеликої кількості пацієнтів 10-19 років (30 осіб) ця група має широкий довірчий інтервал, це пояснює відсутність відмінностей від інших груп пацієнтів. З групою 70-79 років відмінність групи 60-69 років не є статистично значущою, тому ці групи об'єднано в одну категорію осіб старше 60 років. ВІШ кишкової метаплазії для віку старше 60 років 1,353 (95% ДІ 1,196-1,530), $p < 0,001$. На підставі проведеного аналізу зроблено висновки, що кишкова метаплазія епітелію частіше трапляється у віці старше 60 років.

3.4 Виявлення стравоходу Барретта при аутопсії померлих у центральному госпіталі Військово-медичного управління Служби безпеки України

Для визначення поширеності метастатичних змін, крім обробки даних протоколів ендоскопічного обстеження та дослідження гістологічних препаратів, проведено макроскопічне та мікроскопічне оцінювання змін слизової аутопсійних стравоходів померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ. Причина смерті не була пов'язана із захворюванням шлунково-кишкового тракту. Із метою виявлення та покращення візуалізації макропрепарати стравоходу забарвлювалися водним розчином Люголю 4% та метиленовим синім 0,5%. Такими методами були виявлені ураження

слизової та визначено їх межі для забору матеріалу. У дослідженні після нанесення розчину Люголя за слизовою стравоходу спостерігали протягом 30 хвилин (рис.3.8).

Згідно з даними літератури щодо використання розчину Люголю [114, 115] при ендоскопічному дослідженні через 2-3 секунди після нанесення розчину епітелій забарвлюється в чорний, темно-коричневий або зелено-коричневий колір, що пояснюється реакцією з глікогеном незроговілого плоского епітелію. Метаплазований епітелій СБ не забарвлюється розчином Люголю.



Рисунок 3.8 – Метаплазія епітелію стравоходу. Вище Z-лінії спостерігаються островці без плоского епітелію. На аутопсійному матеріалі реакція плоського епітелію із барвником відсутня. Забарвлення 4% водним розчином Люголю

У роботі при дослідженні секційного матеріалу вираженого забарвлення плоского епітелію розчином Люголю, яке спостерігається при ендоскопічному дослідженні, не було. Навіть у випадках наявності видимих при огляді змін слизової нижньої третини стравоходу, у яких відсутній плоский епітелій, а також у переході в слизову шлунку використання водного

розчину Люголю не дало покращення візуалізації меж. Після змивання водного розчину Люголю наносився розчин метиленового синього. На аутопсійному матеріалі в нижній третині стравоходу спостерігали інтенсивне забарвлення слизової метиленовим синім у вигляді островців вище Z-лінії із чіткими межами з плоским епітелієм (рис.3.9), їх відбирали для гістологічного дослідження [112].

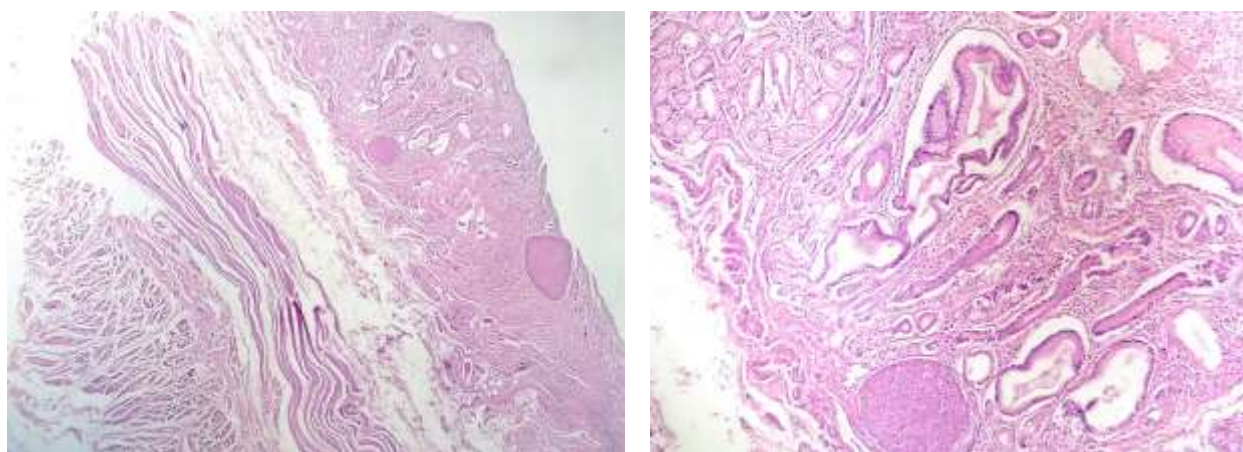


Рисунок 3.9 – Слизова стравоходу із темно-синіми ділянками без багатошарового плоского епітелію вище Z-лінії, аутопсійний матеріал.

Забарвлення 5% водним розчином метиленового синього

У дослідженні було обрано методи хромоскопії, які використовуються при ендоскопічному обстеженні, якщо немає можливості провести віртуальну хромоскопію у вузькому спектрі світла, це дає змогу виявити ділянки зі зміненою слизовою стравоходу для виконання прицільної біопсії. Макроскопічне дослідження слизової стравоходу проводилося без використання збільшувальної техніки, яка зазвичай доступна при ендоскопічному обстеженні (x115).

Проведення дослідження всієї товщі стінки стравоходу, який відібрано при аутопсії, дає можливість при гістологічному дослідженні виявити характерні для метapлазованого епітелію зміни слизової стравоходу, за якими він диференціюється від слизової шлунку при визначенні локалізації (рис.3.10).



А

Б

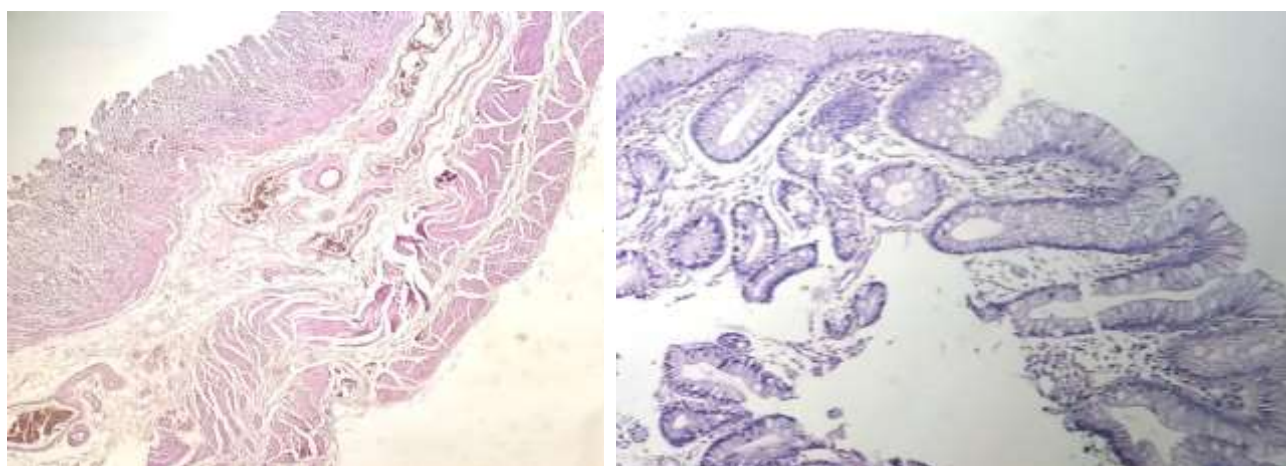
Рисунок 3.10 – Ділянка метapлазованого епітелію шлункового типу в нижній третині стравоходу з островцями плоского епітелію, аутопсійний матеріал. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Об.2,5^х. Ок.

10^х (А), Збільшення: Об.10^х. Ок. 10^х (Б)

Мікроскопічно при метapлазії епітелію стравоходу виявляються подвоєння власної пластинки слизової, тобто, крім власної пластинки плоского епітелію, має місце власна пластинка новоутвореної слизової, судини стравоходу із широким просвітом та островці відновлення плоского епітелію в області циліндричноклітинної метapлазії. В аутопсійному матеріалі стравохід визначається за наявністю двох шарів м'язової оболонки на відміну від трьох шарів у стінці шлунку (див. рис. 3.10 А, рис. 3.11 А) та підслизовими судинами з широким просвітом. Також можуть бути наявні протоки або кардіальні залози стравоходу. Виявлення названих структур у

біопсійному матеріалі разом з описом ендоскопічного обстеження є підтвердженням локалізації змін у стравоході, а не в шлунку, що має значення для прогнозу та вибору тактики ведення пацієнта.

У роботі досліджено 168 аутопсійних стравоходів. При гістологічному дослідженні виявлено 42 випадки циліндричної метаплазії епітелію, що становить 25,0% (95% ДІ 18,8%-31,8%), із них 28 (16,7%, 95% ДІ 11,4-22,7%) з кишковою метаплазією, 14 (8%, 95%ДІ 4,2-12,3%) зі шлунковою метаплазією.



А

Б

Рисунок 3.11 – Фрагмент стравоходу, який взято при аутопсії, із ділянкою кишкової метаплазії епітелію, що розташована на власній пластинці, судини стравоходу мають широкий просвіт, м'язова оболонка має два шари, що підтверджує локалізацію змін у стравоході. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Об.2,5^х. Ок. 10^х (А), Збільшення: Об.10^х. Ок. 10^х (Б)

Таким чином, дослідження аутопсійного матеріалу нижньої третини слизової стравоходу підтверджує широку розповсюдженість циліндричної метаплазії цієї ділянки. Нижча (25,0%), ніж при ендоскопічному дослідженні (39,4%), частота виявлених метапластичних змін епітелію стравоходу в аутопсійному матеріалі пояснюється тим, що при обстеженні аутопсійних

стравоходів не використовувалось обладнання із можливостями збільшення та іншими методиками візуалізації, які доступні при ендоскопічному дослідженні, а тому деякі випадки метаплазії епітелію стравоходу могли бути не визначені й не залучені в дослідження.

3.5 Поширеність аденокарциноми стравоходу у вибірковій сукупності пацієнтів, яким проведено езофагогастродуоденоскопію в Універсальній клініці «Оберіг»

Згідно з даними літератури існує підвищена настороженість щодо виникнення аденокарциноми стравоходу в осіб із циліндричною метаплазією епітелію. Це призводить до підвищення психоемоційного навантаження на пацієнтів, виникнення канцерофобії [2, 137], а також підвищення частоти ендоскопічних досліджень та малоінвазивних втручань для лікування патології, незважаючи на відсутність диспластичних ознак у метаплазованому епітелії.

З іншого боку, в літературі є інформація про тривалий перебіг СБ без виникнення дисплазії та аденокарциноми, а також випадки зворотного розвитку циліндричної метаплазії епітелію стравоходу [34]. Ділянки слизової, які мають ознаки зворотного розвитку метапластичних змін у стравоході, траплялись і при проведенні власного дослідження (рис. 3.12). У досліджуваних вибірці пацієнтів, яким проведено езофагогастродуоденоскопію, такі випадки при гістологічному дослідженні траплялись у вигляді островців плоского епітелію серед метаплазованого епітелію, мали місце вогнища епітелізації багатошаровим плоским епітелієм в області циліндричної метаплазії у формі, яка повторює залози, з ділянками проліферуючого епітелію, а також групами клітин на етапах диференціювання, де важко визначити належність до плоского або циліндричного епітелію.

У досліджуваній вибірці пацієнтів центрального госпіталю ВМУ СБУ за період 2014-2016 роки випадків аденокарциноми стравоходу в біопсійному матеріалі та за 2015-2018 роки в секційному матеріалі не було, траплялися випадки із дисплазією в метаплазованих ділянках.

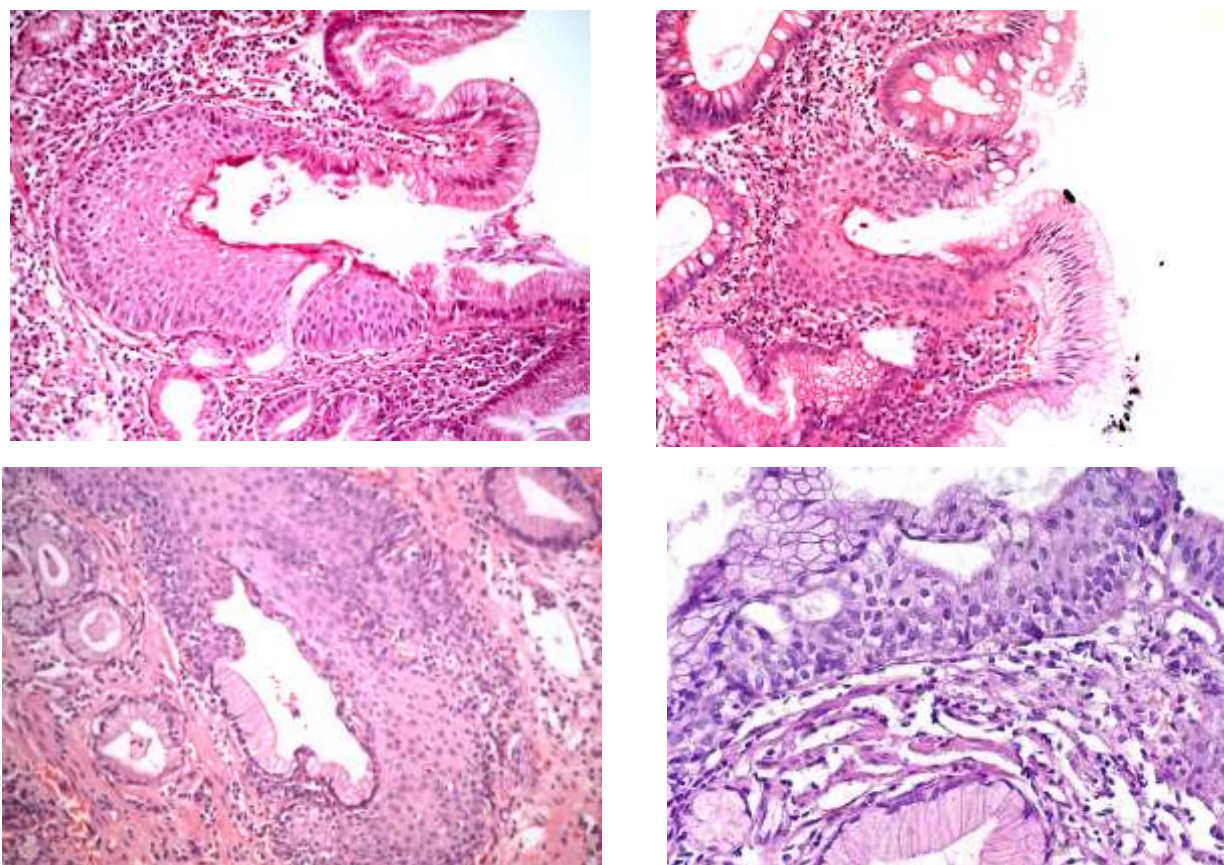


Рисунок 3.12 – Фрагменти слизової стравоходу із циліндричною метаплазією епітелію та ділянками багатошарового плоского епітелію, який заміщує метаплазований епітелій. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення: Об.20^x. Ок. 10^x

За обраний для дослідження період 2010-2018 років проведено ретроспективний аналіз 7396 комплексних езофагогастродуоденоскопій із гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу Універсальної клініки «Оберіг». У дослідження не включалися випадки повторного обстеження

пацієнта та випадки зі злоякісними новоутвореннями шлунку. Випадків аденокарциноми стравоходу було 4, усі вони були виявлені під час першого обстеження, даних про наявність метapлазії епітелію стравоходу в анамнезі не було (рис. 3.13).

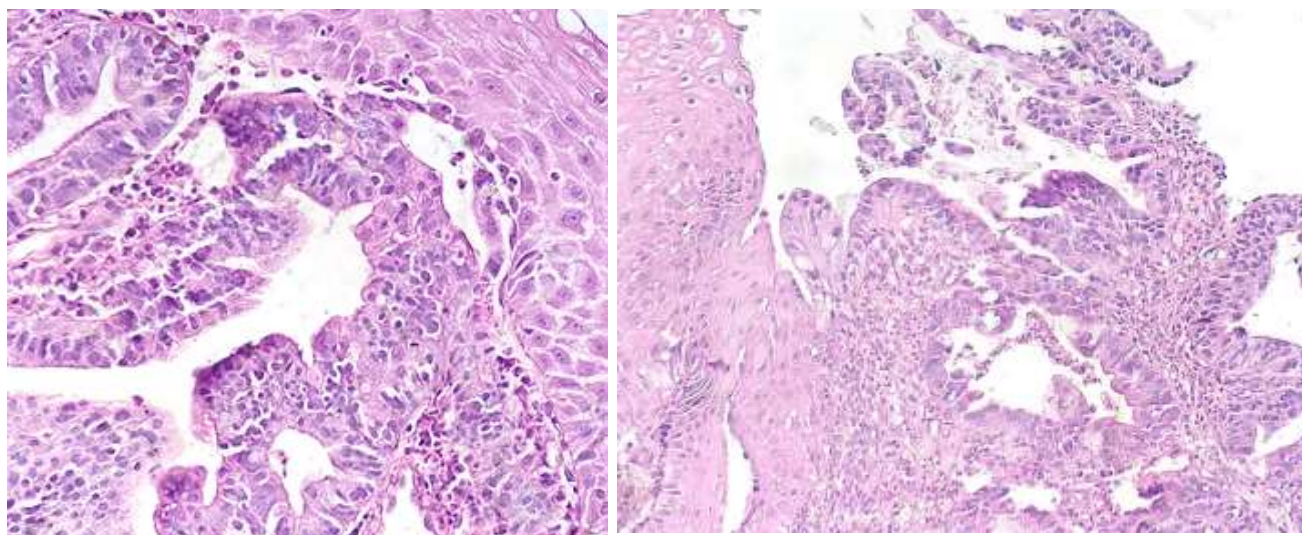


Рисунок 3.13 – Аденокарцинома стравоходу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Об.20^x. Ок. 10^x

У дослідженні частота виявлення аденокарциноми стравоходу становила 0,05% (95% ДІ 0,01-0,12%). Пацієнтів, у яких при гістологічному дослідженні не виявлено ознак дисплазії метapлазованого епітелію зі шлунковою метapлазією було 876 осіб, із кишковою метapлазією – 1970 осіб. У 64 пацієнтів виявлено дисплазію: 48 випадків дисплазії низького ступеню, 16 – дисплазії високого ступеню. У 4 обстежених гістологічно підтверджено аденокарциному. Пацієнтів, у яких при комплексному ендоскопічному обстеженні не виявлено змін, а також пацієнтів, у яких вони не були підтверджені гістологічно, у вибірці було 4482 особи (табл. 3.9).

Отримані в роботі результати про високу поширеність метapлазії епітелію стравоходу без дисплазії підтверджують низьку ймовірність

виникнення аденокарциноми стравоходу та недоцільність використання ендоскопічних методів лікування СБ без дисплазії з метою попередження малігнізації [46, 142].

Таблиця 3.9 – Результати ендоскопічного обстеження та гістологічного дослідження біопсій епітелію стравоходу 7396 пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг» за 2010-2018 роки

Зміни епітелію стравоходу	Кількість обстежених
шлункова метаплазія без дисплазії	876 (11,8%, 95% ДІ 11,1-12,6%)
кишкова метаплазія без дисплазії	1970 (26,6%, 95% ДІ 25,6-27,6%)
кишкова метаплазія з дисплазією низького ступеню	48 (0,65%, 95% ДІ 0,48 – 0,84%)
кишкова метаплазія з дисплазією високого ступеню	16 (0,22%, 95% ДІ 0,12 – 0,34%)
аденокарцинома стравоходу	4 (0,05%, 95% ДІ 0,01-0,12%)
метаплазія епітелію не виявлена	4482 (60,6%, 95% ДІ 59,5-61,7%)
Усього	7396 (100%)

Резюме

Особливістю досліджуваної патології стравоходу є відсутність специфічних скарг у пацієнтів та можливість діагностики змін лише при виконанні ендоскопічного обстеження з біопсією. У зв'язку з цим визначення поширеності захворювання доцільно проводити у вибірці пацієнтів, яким проведено езофагогастроскопію. Крім того, вважається, що саме вибіркові дослідження найбільше відповідають завданню визначення поширеності патології, порівнюючи з суцільним обліком, при якому використовують дані медичних оглядів, звернень за медичною допомогою, опитувань або заключень про причину смерті [146, 147], та рекомендовані до

запровадження в Україні [146, 148]. Тому в дослідженні визначення поширеності метапластичних, диспластичних змін епітелію стравоходу та аденокарциноми стравоходу проведено у вибірковій неповторній сукупності 7396 пацієнтів, яким проведено відеоезофагогастроскопію із використанням додаткових методів візуалізації та гістологічним підтвердженням виявлених змін. Серед них поширеність СБ з кишковою метаплазією епітелію становила 275‰ (95% ДІ 265-285‰). У літературі повідомляється про поширеність СБ 0,4-13,4% в біопсійному матеріалі [37, 40, 41, 42, 43]. Визначення поширеності СБ у дослідженні проведено також у аутопсійних стравоходах 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ. Серед них СБ виявлено в 16,7% (95%ДІ 11,4-22,7%), що менше порівняно із результатами виявлення СБ в біопсійному матеріалі в дослідженні. Такі відмінності можна пояснити використанням додаткових методів візуалізації та збільшення при ендоскопічному дослідженні, відсутністю реакції розчину Люголю із глікогеном плоского епітелію стравоходу померлих, який є методом хромокопії в ендоскопії.

У дослідження включені 7396 пацієнтів, які проходили обстеження протягом 9 років, для визначення поширеності аденокарциноми стравоходу, яка рідко трапляється. Серед обстежених аденокарцинома виявлена в 4 (0,05%, 95% ДІ 0,01-0,12%) пацієнтів, що становить 0,5‰ (95% ДІ 0,1-1,2‰), та збігається з інформацією з літературних джерел про низьку поширеність аденокарциноми стравоходу [40, 41, 65, 69, 70]. У досліджуваній сукупності частота виявлення дисплазії метаплазованого епітелію низького ступеню становила 0,65% (95% ДІ 0,48-0,84%), дисплазії високого ступеню – 0,22% (95% ДІ 0,12-0,34%). Співвідношення поширеності СБ та поширеності аденокарциноми стравоходу впливає на вибір тактики ведення пацієнтів зі СБ [46].

Отже, виявлення високої розповсюдженості метаплазії без дисплазії підтверджує значення наявності саме дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу для визначення тактики ведення хворих із СБ [47, 142].

Дослідження кишкової метаплазії відокремлено від шлункової виявило відмінності між їх зв'язками із віком та статтю.

При оцінюванні розподілу метапластичних змін у пацієнтів за статтю виявлено вищу частоту кишкової метаплазії епітелію стравоходу серед чоловіків ($p < 0,05$), що збігається з більшістю результатів досліджень, які освітлено в літературі [4, 20, 40, 41, 44, 97, 98]. Крім того, виявлено відсутність зв'язку частоти шлункової метаплазії епітелію стравоходу від статі ($p > 0,05$) при оцінюванні відокремлено від кишкової метаплазії.

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, у яких 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). При проведенні множинного порівняння груп розподілу пацієнтів за віком виявлено, що кишкова метаплазія частіше трапляється в пацієнтів старших 60 років, що збігається з повідомленнями літературних джерел. Крім того, виявлено, що шлункова метаплазія частіше трапляється вже після 30 років ($p < 0,05$), інформації щодо поширеності шлункової метаплазії в літературі немає.

Основні положення цього розділу опубліковані в статтях [8, 58, 119, 122], апробовані на наукових форумах [143, 144, 145], додатково відображені в інформаційному листі [142].

РОЗДІЛ 4

ІНФОРМАТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНИХ ТА РУТИННИХ ЕНДОСКОПІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СТРАВОХОДУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ГІСТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТІВ ЕПІТЕЛІЮ СТРАВОХОДУ

4.1 Частота виявлення метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу за результатами ендоскопічного та патогістологічного досліджень при проведенні рутинних езофагогастродуоденоскопій

Отримані результати про високу (39,4%) поширеність циліндричноклітинної метаплазії епітелію стравоходу від даних, які освітлено в літературі [42, 135, 136], навіть при відокремленому дослідженні кишкової метаплазії, яка в досліджуваній вибірці виявлена у 27,5% (95% ДІ 26,5-28,5%) із 7396 обстежених (рис. 4.1).

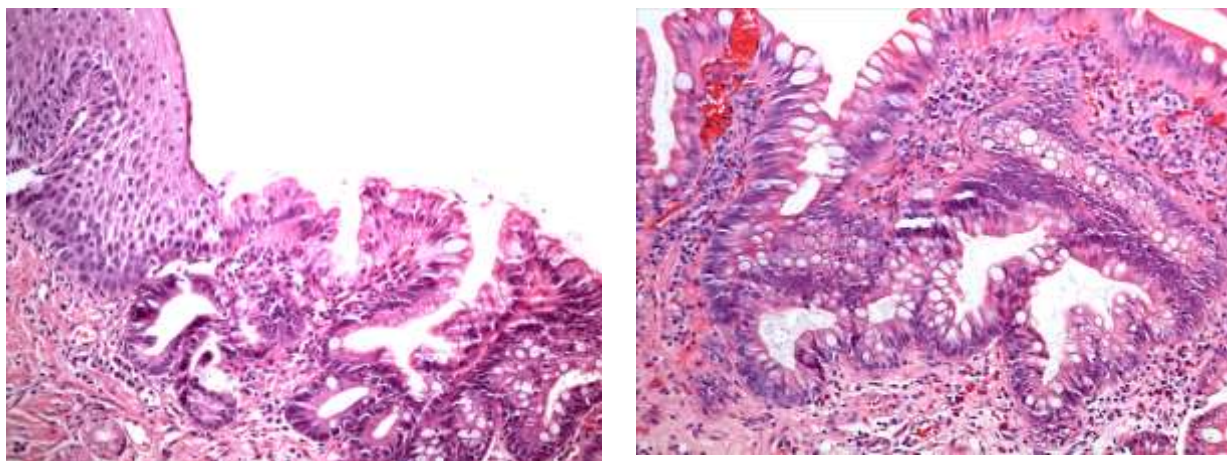


Рисунок 4.1 – Стравохід Барретта з дисплазією низького ступеню в метаплазованому епітелії. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення: Об.20^x. Ок. 10^x

З огляду на відсутність особливостей вибірки, у якій проводилося дослідження, поясненням для таких результатів може бути висока частота взяття біопсій при езофагогастродуоденоскопії при використанні всіх можливостей ендоскопічного обладнання при кожному обстеженні.

Із метою проведення аналізу поширеності та частоти виявлення метаплазії й дисплазії епітелію стравоходу при рутинній езофагогастродуоденоскопії здійснено аналіз 2660 досліджень за 2014-2016 роки на базі центрального госпіталю ВМУ СБУ.

Езофагогастродуоденоскопія з біопсією проводилась апаратом Olympus EVIS EXERA II зі збільшенням та деталізацією, хромоскопією розчином Люголя та NBI-хромоскопією, які використовувалися при виявленні під час огляду в білому світлі в стравоході змінених ділянок, тобто не в кожного пацієнта (рис. 4.2).

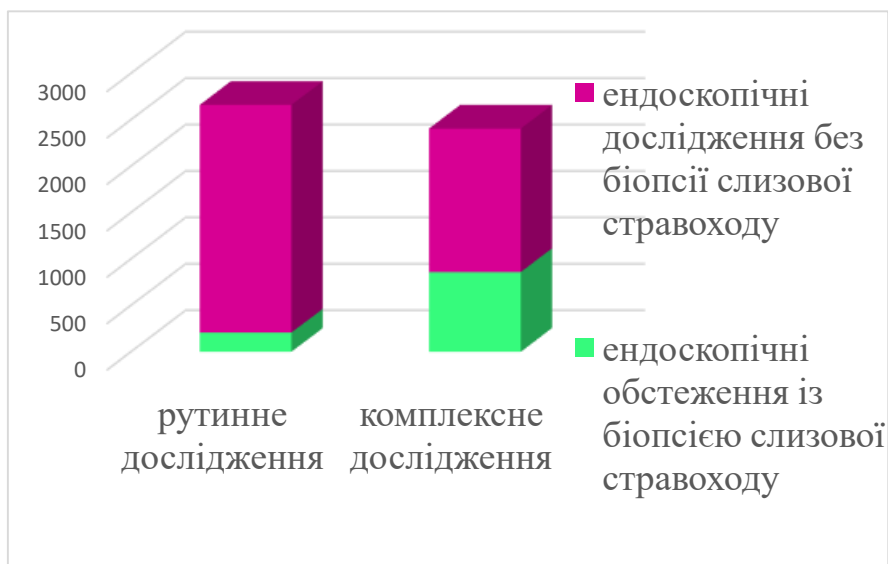


Рисунок 4.2 – Кількість біопсій стравоходу при рутинному та комплексному ендоскопічних дослідженнях

Таким чином, серед 2660 пацієнтів, яким проведено відеоезофагогастроскопію, біопсії стравоходу були взяті лише у 207 (7,8%) пацієнтів.

Для порівняння проведено аналіз відеоезофагостроскопій за аналогічний період (2014-2016 рр.) в Універсальній клініці «Оберіг», де було обстежено 2437 пацієнтів. У цій групі пацієнтів запідозрено зміни і взято для гістологічного дослідження біопсії в 891 (36,5%) пацієнтів.

Тобто частота взяття біопсій у різних медичних закладах відрізнялась у 4,7 разів (36,5% у порівнянні з 7,8%). А за відсутності біопсії слизова стравоходу оцінювалась і включалася в аналіз, як така, що не має змін.

За результатами гістологічного дослідження при рутинному обстеженні виявлено 147 (5,5%, 95% ДІ 4,7-6,4%) випадків метаплазії епітелію стравоходу із загальної кількості проведених 2660 (100%) відео-езофагогастродуоденоскопій. Із них шлункова метаплазія виявлена в 67 (2,5%, 95% ДІ 2,0-3,1%) пацієнтів, кишкова метаплазія- у 58 (2,2%, 95% ДІ 1,7-2,8) пацієнтів. У 22 (0,8 %, 95% ДІ 0,5-1,2%) пацієнтів виявлено диспластичні зміни метаплазованого епітелію стравоходу.

За аналогічний період 2014-2016 роки на базі Універсальної клініки «Оберіг» при відеоезофагогастроскопії виконано 891 біопсію слизової стравоходу при проведенні 2437 ендоскопічних обстежень. При гістологічному дослідженні біоптатів виявлено 873 (35,8%, 95% ДІ 33,9-37,7%) випадки метаплазії епітелію стравоходу. Шлункової метаплазії було 184 (7,6%, 95% ДІ 6,5-8,6%) випадки. Спеціалізована кишкова метаплазія епітелію виявлена в 657 (27,0%, 95% ДІ 25,2-28,7%) випадках. У 32 (1,3%, 95% ДІ 0,9-1,8%) пацієнтів виявлена дисплазія епітелію низького (24 випадки, 1,0%, 95% ДІ 0,6-1,4%) та високого ступенів (8 випадків, 0,3%, 95% ДІ 0,1-0,6%) (рис 4.3).

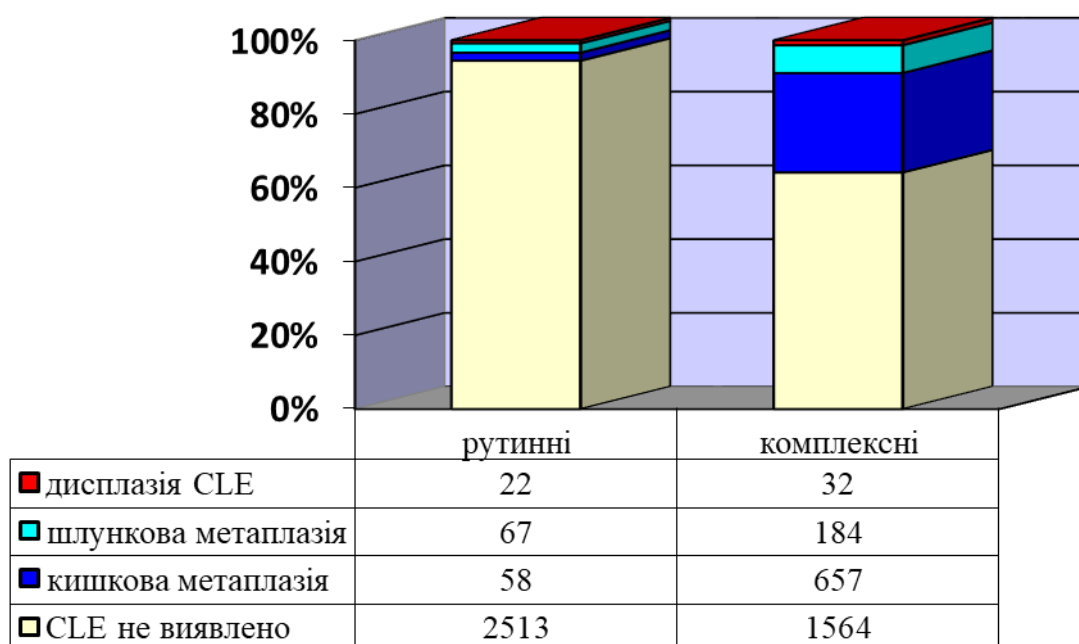


Рисунок 4.3 – Порівняння частоти виявлення метаплазії та дисплазії епітелію стравоходу при проведенні комплексного ендоскопічного обстеження кожному пацієнту або лише за наявності змін під час огляду в білому світлі (рутинне дослідження)

Відсоток підтвердження результату ендоскопічного дослідження в названих медичних установах при проведенні гістологічного дослідження становив 71,0% (95% ДІ 64,7-77,0%) (147 випадків метаплазії епітелію при гістологічному дослідженні з 207 обстежень із взяттям біопсій із підозрою на метапластичні зміни) під час рутинного обстеження і 98,0% (95% ДІ 97,0-98,8%) (873 випадки метаплазії епітелію при гістологічному дослідженні з 891 обстеження із взяттям біопсій з підозрою на метапластичні зміни) під час комплексного ендоскопічного дослідження.

Під час проведення рутинних та комплексних ендоскопічних досліджень було виявлено шлункову, кишкову метаплазію та дисплазію метаплазованого епітелію стравоходу з різною частотою.

Для визначення статистичної значущості таких відмінностей проведено визначення критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Для шлункової метаплазії при порівнянні рівня виявлення за використання різних методик обстеження $\text{Chi-square} = 67,70$ на рівні значущості $p < 0,001$, що вказує на наявність статистично значущої різниці частоти виявлених змін при різних підходах до досліджень. Для оцінювання сили зв'язку між методом обстеження та результатами обчислено нормоване значення критерію Пірсона $C' = 0,163$, критерій Крамера $V = 0,116$, які вказують на слабку залежність отриманого результату від вибору методу обстеження.

Для кишкової метаплазії при порівнянні рівня виявляємості при використанні різних методик обстеження $\text{Chi-square} = 645,40$ на рівні значущості $p < 0,001$, що вказує на наявність високої статистичної значущості в різниці частоти виявлених змін. Для оцінювання сили зв'язку між методом обстеження та результатами обчислено нормоване значення критерію Пірсона $C' = 0,475$, яке вказує на відносно сильну залежність отриманого результату від вибору методу обстеження.

Зважаючи на отримані дані можна зробити висновки, що частота діагностування метапластичних змін пов'язана із частотою взяття біопсій під час відеоезофагогастроскопії, яка залежить від використання додаткових методів візуалізації в кожного пацієнта або лише за наявності змін епітелію стравоходу при огляді в білому світлі. Так у дослідженні при частоті біопсій 7,8% частота метаплазій епітелію стравоходу становила 4,7%, а при заборі біопсій у 35,7% обстежених – 35%. Суттєва різниця між результатами обстежень (4,7% і 35% метаплазій епітелію стравоходу) мала б викликати особливо підвищену настороженість, якщо відносити метапластичні зміни епітелію стравоходу без дисплазії до передракових станів. З іншого боку, якщо згідно з рекомендаціями Американської Колегії Гастроентерологів [47] як передпухлинні зміни оцінювати лише дисплазію епітелію стравоходу, то різниця у виявленні диспластичних змін не є високою при показниках 0,8 %

(95% ДІ 0,5-1,2%) й 1,3% (95% ДІ 0,9-1,8%). Для оцінювання статистичної значущості такої відмінності розраховано критерій χ^2 -квадрат Chi-square = 2,37 на рівні значущості $p = 0,123$, критерій Крамера $V = 0,024$, нормоване значення критерію Пірсона $C' = 0,034$, що вказує на відсутність статистично значущої різниці у виявленні диспластичних змін при рутинному та комплексному обстеженнях.

Рутинна відеоезофагогастроскопія із взяттям біопсій у 7,8% дає змогу виявити диспластичні зміни, але для виявлення метаплазій епітелію стравоходу є недостатньою і вибір методики обстеження статистично значуще і відносно сильно впливає на частоту виявлення кишкової метаплазії епітелію стравоходу і з меншою силою, але статистично значуще на виявлення шлункової метаплазії епітелію стравоходу.

4.2 Аналіз інформативності комплексних ендоскопічних досліджень за результатами біопсій

При виконанні комплексних відеоезофагогастроскопій використовували NBI-хромоскопію, хромоскопію оцтовою кислотою, високе оптичне збільшення ($\times 115$), виконувалася седация пацієнтів. Під час дослідження нижньої третини слизової стравоходу виявлені зміни оцінювали як овальні, круглі ямки, ділянки з «мозкоподібним малюнком», зруйновані ямки. Також визначали регулярність або нерегулярність васкуляризації слизової стравоходу [7, 58]. Для підтвердження характеру виявленої патології в кожному випадку виявлення змін епітелію проводилася біопсія. Взяття біопсії слизової стравоходу продовжує час проведення ендоскопічного дослідження та може ускладнюватися кровотечею [7].

У роботі досліджено 7392 езофагогастродуоденоскопій, які були проведені в 2010-2018 роках. Під час ендоскопічного дослідження виявлено стовпчасту метаплазію CLE у 2994 пацієнтів (40,5%, 95% ДІ 39,4%-41,6%). Із

них довгий сегмент мав місце в 54 пацієнтів (1,8%, 95% ДІ 1,4-2,3%), у 2940 пацієнтів виявлено короткий сегмент (98,2%, 95% ДІ 97,7-98,6%) метаплазії епітелію стравоходу.

При гістологічному дослідженні метаплазію епітелію стравоходу виявлено у 2910 пацієнтів. Випадки розходження становили ерозії слизової стравоходу (рис.4.4).

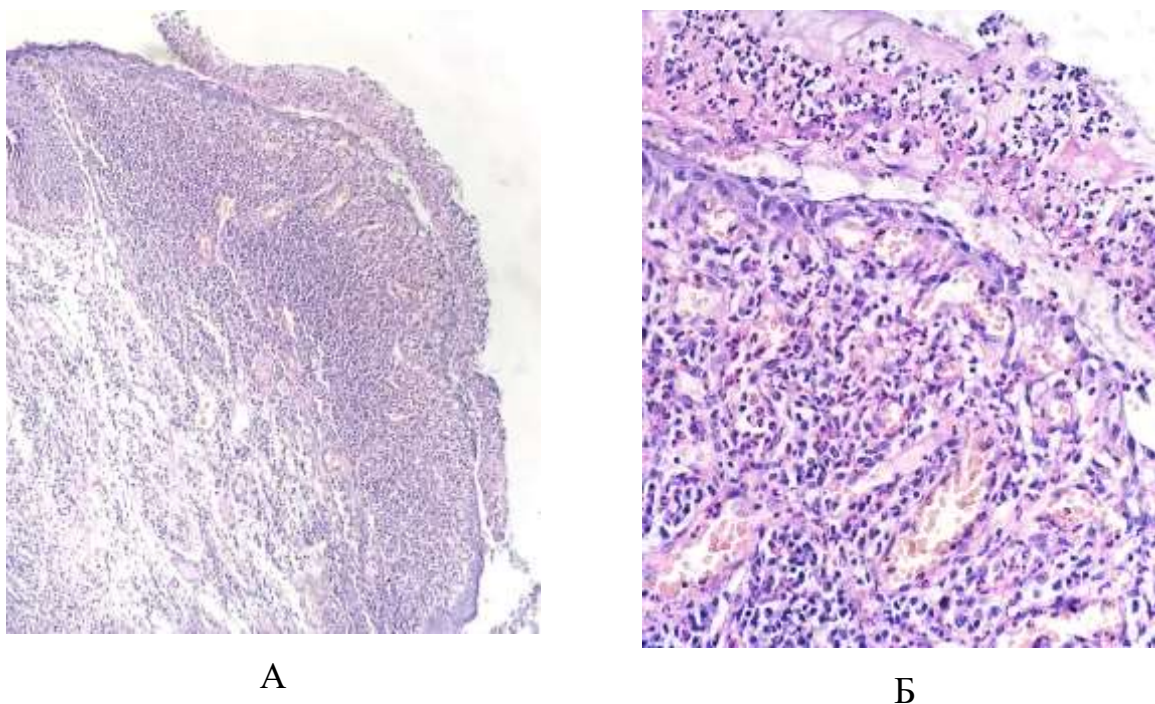


Рисунок 4.4 – Гостра виразка стравоходу під фібрином. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення: Об.2,5^x. Ок.10^x (А). Збільшення: Об.20^x. Ок.10^x (Б)

На рисунку 4.4 слизова стравоходу без багатошарового плоского епітелію, з грануляційною тканиною під фібрином, яка при ендоскопічному дослідженні була помилково оцінена, як ділянка метаплазії епітелію стравоходу. Таким чином, при гістологічному дослідженні було підтверджено ендоскопічне заключення циліндричної метаплазії CLE у

97,2% (95% ДІ 96,6-97,8%). Отже, проведення відеоезофагогастроскопій із використанням сучасних технічних можливостей візуалізації при кожному дослідженні та дотриманням методологічного підходу дає високу точність обстеження. У свою чергу висока точність ендоскопічного дослідження підвищує рівень діагностики метаплазії епітелію стравоходу, що виявлено у власному дослідженні при порівнянні результатів різних медичних закладів міста Києва, а також може бути причиною заниження даних у дослідженнях, у яких рівень співпадіння ендоскопічних та гістологічних діагнозів нижче, а додаткові ендоскопічні методи використовуються не при кожному обстеженні стравоходу.

Резюме

Сучасне ендоскопічне обладнання дає визначати тип метаплазії епітелію стравоходу, але остаточне заключення про наявність, тип метаплазії, наявність дисплазії в метаплазованому епітелії стравоходу надається після гістологічного заключення [144, 145, 149, 150]. У дослідженні при співставленні гістологічних та ендоскопічних заключень виявлено високий рівень співпадінь 98,0% (95% ДІ 97,0-98,8%) за умови використання додаткових методів візуалізації під час кожного ендоскопічного обстеження стравоходу, порівнюючи з 71,0% (95% ДІ 64,7-77,0%) під час рутинних обстежень. При рутинному ендоскопічному обстеженні додаткові методи використовуються лише при виявленні змін під час огляду в білому світлі згідно з рекомендаціями Американської Гастроентерологічної Асоціації [46]. Проведення комплексного обстеження супроводжувалося взяттям більшої кількості біопсій – у 35,7% обстежених, порівнюючи з 7,8% обстежених при рутинному ендоскопічному дослідженні. При співставленні результатів обстеження двох однакових за кількістю груп пацієнтів, яким проведено дослідження із використанням однакового ендоскопічного обладнання у 2014-2016 роках, з використанням додаткових методів візуалізації в кожному

випадку або лише за видимих у білому світлі змін епітелію стравоходу виявлено різницю в діагностиці кишкової метаплазії ($p < 0,05$) та відсутність відмінностей у діагностиці дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу ($p > 0,05$).

Основні положення цього розділу опубліковані в статтях [8, 58, 119, 122], апробовані на наукових форумах [143, 144, 145, 149, 150], додатково відображені в інформаційному листі [142].

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕТАПЛАСТИЧНИМИ ЗМІНАМИ ЕПІТЕЛІЇ СТРАВОХОДУ ТА ІНФІКУВАННЯМ *HELICOBACTER PYLORI*

У різних дослідженнях трапляється протилежна інформація щодо характеру зв'язку хронічного *H. pylori* асоційованого гастриту та метаплазії епітелію стравоходу. У деяких джерелах вказується на негативний вплив інфекційного агенту, в інших – на його протективне значення [10, 11, 12, 13, 106, 107]. Вплив *H. pylori* на канцерогенез пов'язаний з онкогенними гастринами, циклооксигеназою-2, простагландинами та ризиком розвитку метаболічного синдрому [9, 12, 13, 95, 104, 109]. Захисне, або протекторне, значення пояснюється спричиненням гастриту, при якому знижується секреторна функція шлункового епітелію, що вже зменшує пошкодження слизової стравоходу при рефлюксі. А також, через підвищення рН шлункового вмісту знижується проникна здатність компонентів жовчі між клітинами плоского епітелію стравоходу при ГЕРХ.

5.1 Характеристика груп пацієнтів, у яких досліджено зв'язок наявності метапластичних змін з інфікуванням *Helicobacter pylori*

Для визначення характеру впливу *H. pylori* в роботі використано матеріали ендоскопічного дослідження стравоходу та шлунку, патоморфологічного дослідження біопсій стравоходу та шлунку. Під час дослідження визначався вид метаплазії епітелію при забарвленні гематоксиліном та еозином та виявлялась *H. pylori* при забарвленні мікропрепаратів методом Романовського-Гімзи (рис. 5.1). Бактеріальні клітини *H. pylori* у вигляді паличок або сфероїдів виявлялися на поверхні циліндричного епітелію слизової шлунку.

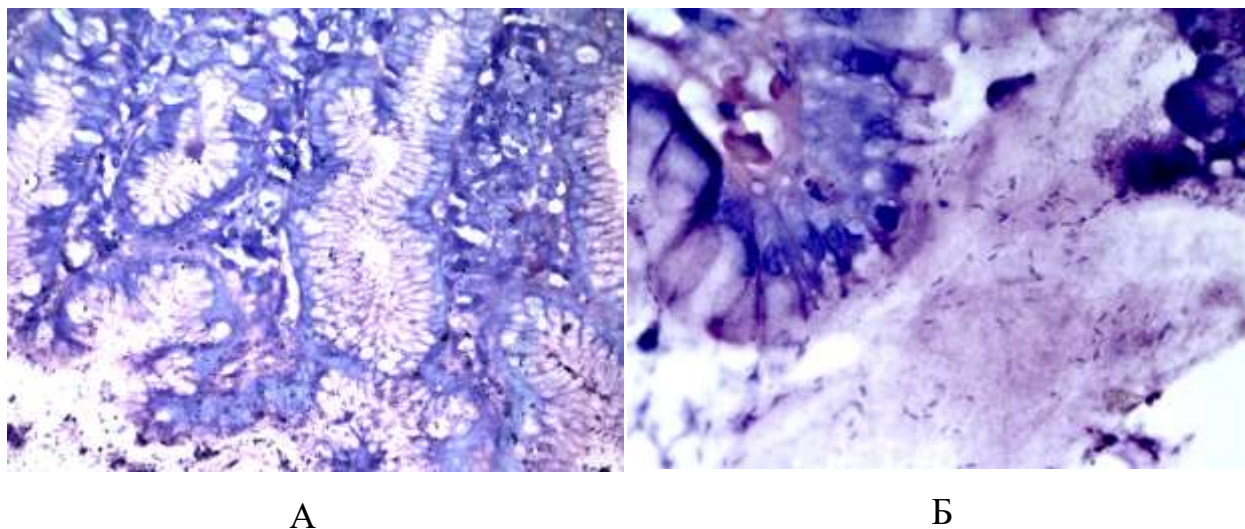


Рисунок 5.1 – Фрагмент слизової шлунку із *Helicobacter pylori* у вигляді паличок та сфероїдів на поверхні покривно-ямкового епітелію. Забарвлення методом Романовського-Гімзи

Збільшення: Об.40^x. Ок. 10^x (А). Збільшення: Об.60^x. Ок. 10^x (Б)

Гістохімічний метод дав змогу виявити інфікованість навіть у випадках негативного експрес-тесту на *H. pylori*, який також виконувався під час ендоскопічного обстеження в кожного пацієнта.

З урахуванням поставлених завдань виділено три групи пацієнтів для дослідження особливостей кожного типу метаплазії слизової стравоходу. Група пацієнтів із шлунковою метаплазією епітелію стравоходу складала 876 осіб, група із кишковою метаплазією – 2034 осіб і група без метаплазії – 4482 особи. В кожній групі визначено кількість пацієнтів, у яких виявлено *H. pylori* при гістологічному дослідженні.

Отримані дані про розподіл пацієнтів за типом метапластичних змін та інфікованістю *H. pylori* зображено у вигляді діаграми на рисунку 5.2. Звертає увагу, що серед обстежених, які не мають метаплазії епітелію стравоходу, значно більше інфікованих, ніж неінфікованих *H. pylori*, у пацієнтів зі

шлунковою метаплазією відмінність менше виражена, а серед пацієнтів зі СБ навпаки інфікованих менше, ніж неінфікованих.

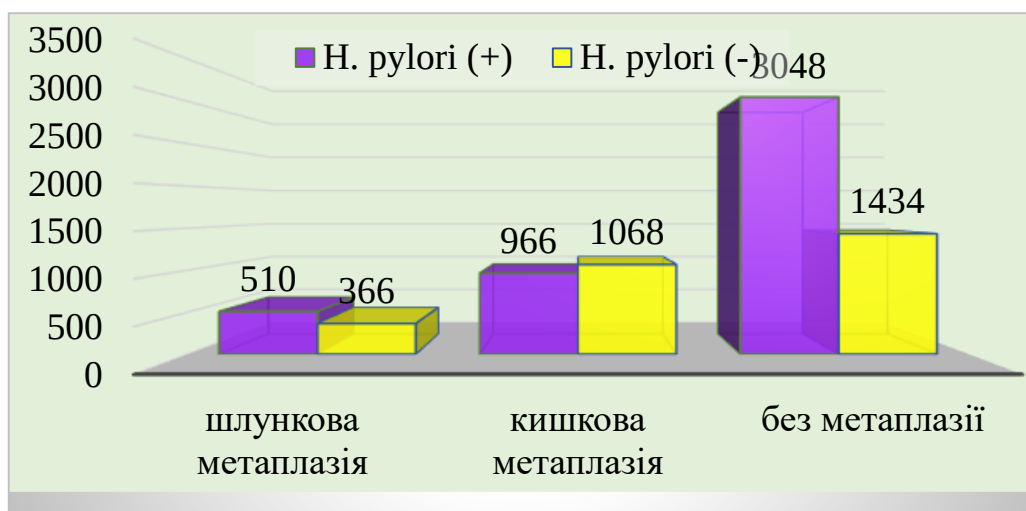


Рисунок 5.2 – Рівень інфікування *Helicobacter pylori* пацієнтів у групах із шлунковою, кишковою метаплазією та без метаплазії епітелію стравоходу

Для виключення впливу на результати дослідження фактору чоловічої статі, яка має доведене негативне щодо появи метаплазії епітелію стравоходу значення, також визначено розподіл всередині груп за статтю та проаналізовано окремо групу чоловіків (3684) та групу жінок (3708).

5.2 Виявлення та аналіз зв'язку шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з інфікуванням *Helicobacter pylori*

При забарвленні гістологічних препаратів за методом Романовського-Гімзи серед 7392 обстежених у 4524 були виявлені *H. pylori*. Метапластичні зміни в цих пацієнтів виявлено в 1476 випадках, що становить 32,6% (ДІ 31,3-34,0%), у пацієнтів, які не інфіковані *H. pylori* метаплазію виявлено в

1434 з 2868 обстежених, що складає 50,0% (ДІ 48,2-51,8%). Статистичний аналіз результатів представлений у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Таблиця спряженості для метаплазії епітелію стравоходу та чиннику ризику – *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori	Показник	Без метаплазії	Із метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	1434	1434	2868
	Очікувана частота	1739	1129	2868,0
	% в Helicobacter pylori	50%	50%	100,0%
	% в метаплазії	32%	49,3%	38,8%
	% з таблиці	19,4%	19,4%	38,8%
Виявлено	Частота	3048	1476	4524
	Очікувана частота	2743	1781,0	4524,0
	% в Helicobacter pylori.	67,4%	32,6%	100,0%
	% в метаплазії	68%	50,7%	61,2%
	% з таблиці	41,2%	20,0%	61,2%
Разом	Частота	4482	2910	7392
	Очікувана частота	4482	2910,0	7392,0
	% в Helicobacter pylori	60,6%	39,4%	100,0%
	% від метаплазії	100%	100,0%	100,0%
	% з таблиці	60,6%	39,4%	100,0%

У групі пацієнтів інфікованих *H. pylori* метаплазія епітелію стравоходу виявлена в 32,6% (95% ДІ 31,3-34,0%). У групі пацієнтів, які не інфіковані *H. pylori* метаплазія виявлена в 50,0% (95% ДІ 48,2-51,8%).

При статистичній обробці даних за критерієм Пірсона хі-квадрат виявлено статистично значущу відмінність ($\text{Chi-square} = 221,972$, $p < 0,001$) у діагностиці метаплазії залежно від наявності або відсутності інфікування *H.*

pylori. Сила зв'язку між відсутністю Н. pylori та метаплазією епітелію стравоходу середня (критерій $\phi = -0,173$, критерій Крамера $V = 0,173$ і нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,242$). Відношення шансів розвитку метаплазії епітелію за наявності Н. pylori складає 0,484 (95% ДІ 0,440-0,533) на рівні значущості $p < 0,001$. Тобто серед обстежених метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значимо рідше в пацієнтів із хронічним Н. pylori асоційованим гастритом, негативне значення критерію ϕ та ВШ нижче 1 вказують на характер впливу фактора. Виявлення Н. pylori знижує ймовірність наявності метаплазії епітелію стравоходу.

Отже, у досліджуваній вибірці виявлено зворотній статистично значущий зв'язок між метаплазією епітелію стравоходу та інфікованістю Н. pylori. У виконаній роботі не визначалися причини та патогенетичне значення виявленої залежності. У літературних джерелах такі результати оцінюються, як наявність протекторного впливу бактерії на виникнення метаплазії епітелію стравоходу [10, 11, 12, 13, 106, 107, 108].

Для визначення характеру та сили впливу Н. pylori на кожен із видів метаплазії проведено окремо подібний аналіз для шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу.

За наявності Н. pylori шлункова метаплазія епітелію стравоходу була виявлена в 510 з 4524 інфікованих, що складає 11,3% (95% ДІ 10,4-12,2%). Серед пацієнтів, у яких Н. pylori відсутній (2868 обстежених), шлункова метаплазія епітелію стравоходу діагностована в 366 пацієнтів, що складає 12,8% (95% ДІ 11,6-14,0%) (табл. 5.2). При статистичній обробці даних визначено критерій Пірсона χ^2 -квадрат $\text{Chi-square} = 3,722$, число ступенів вільності $k = 1$, $p = 0,055$. ВШ шлункової метаплазії епітелію стравоходу при наявності Н. pylori 0,869 (95% ДІ 0,753-1,002), $p = 0,054$, зв'язок не є статистично значущим.

Таблиця 5.2 – Таблиця спряженості для шлункової метаплазії епітелію стравоходу та фактору ризику – *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori	Показник	Без шлункової метаплазії	Зі шлунковою метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	2502	366	2868
	Очікувана частота	2528,1	339,9	2868,0
	% в Helicobacter. Pylori	87,2%	12,8%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії	38,4%	41,8%	38,8%
	% з таблиці	33,8%	5,0%	38,8%
Виявлено	Частота	4014	510	4524
	Очікувана частота	3987,9	536,1	4524,0
	% в Helicobacter pylori	88,7%	11,3%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії	61,6%	58,2%	61,2%
	% з таблиці	54,3%	6,9%	61,2%
Разом	Частота	6516	876	7392
	Очікувана частота	6516,0	876,0	7392,0
	% в Helicobacter pylori	88,1%	11,9%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії	100,0%	100,0%	100,0%
	% з таблиці	88,1%	11,9%	100,0%

Отже, зв'язок між шлунковою метаплазією та інфікуванням *H. pylori* не є статистично значущим на рівні значущості $p = 0,05$. Наявність *H. pylori* не впливає на виникнення шлункової метаплазії епітелію стравоходу.

Для визначення характеру та сили впливу *H. pylori* на розвиток кишкової метаплазії проведено статистичний аналіз результатів виявлення кишкової метаплазії епітелію стравоходу окремо.

За наявності *H. pylori* кишкова метаплазія епітелію стравоходу була виявлена в 966 з 4524 інфікованих, що складає 21,4% (95% ДІ 20,2-22,6%). Серед пацієнтів, у яких *H. pylori* відсутній (2868 обстежених), кишкова

метаплазія епітелію стравоходу діагностована в 1068 пацієнтів (37,2%, 95% ДІ 35,5-39,0%).

При статистичній обробці даних розраховано критерій Пірсона хі-квадрат $\chi^2 = 222,087$, $p < 0,001$, виявлено статистично значущий зв'язок між інфікуванням *H. pylori* та кишковою метаплазією. Сила зв'язку середня (нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,242$, критерій $\phi = -0,173$, критерій Крамера $V = 0,173$).

Таблиця 5.3 – Таблиця спряженості для кишкової метаплазії епітелію стравоходу та фактору ризику – *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori.	Показник	Без кишкової метаплазії	Із кишковою метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	1800	1068	2868
	Очікувана частота	2078,8	789,2	2868,0
	% в Helicobacter pylori	62,8%	37,2%	100,0%
	% в кишковій метаплазії	33,6%	52,5%	38,8%
	% з таблиці	24,4%	14,4%	38,8%
Виявлено	Частота	3558	966	4524
	Очікувана частота	3279,2	1244,8	4524,0
	% в Helicobacter pylori	78,6%	21,4%	100,0%
	% в кишковій метаплазії	66,4%	47,5%	61,2%
	% з таблиці	48,1%	13,1%	61,2%
Разом	Частота	5358	2034	7392
	Очікувана частота	5358,0	2034,0	7392,0
	% в Helicobacter pylori	72,5%	27,5%	100,0%
	% в кишковій метаплазії	100,0%	100,0%	100,0%
	% з таблиці	72,5%	27,5%	100,0%

Відношення шансів наявності кишкової метаплазії епітелію стравоходу за наявності *H. pylori* 0,458 (95% ДІ 0,412-0,508), $p < 0,001$. Значення показника менше 1 вказує на зворотній тип зв'язку. Тобто серед обстежених метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значуще рідше при інфікуванні *H. pylori*. Наявність *H. pylori* знижує ймовірність наявності саме кишкової метаплазії епітелію стравоходу, порівнюючи з пацієнтами, у яких інфікування відсутнє.

Таким чином, розглядаючи шлункову метаплазію окремо від кишкової вдалося встановити, що зв'язок з інфікуванням *H. pylori* має лише кишковий вид метаплазії епітелію стравоходу.

Для виключення впливу заважаючих факторів на отримані результати зв'язку *H. pylori* та метаплазії епітелію стравоходу було проведено поділ вибірки за статтю. Було проаналізовано окремо групу чоловіків (3684 осіб) та групу жінок (3708 осіб).

Таблиця 5.4 – Таблиця спряженості частоти виникнення шлункової або кишкової метаплазії залежно від наявності *Helicobacter pylori* серед чоловіків

Пацієнти чоловіки	<i>Helicobacter pylori</i> (+)	<i>Helicobacter pylori</i> (-)	Всього
виявлено метаплазію	810	804	1614
без метаплазії	1476	594	2070
Всього	2286	1398	3684

Серед обстежених чоловіків, інфікованих *H. pylori* (2286 пацієнт), метаплазія виявлена в 810 пацієнтів, що складає 35,4% (95% ДІ 33,5-37,4%). Серед обстежених чоловіків, які не були заражені *H. pylori* (1398 пацієнта), метаплазія виявлена в 804 пацієнтів, що складає 57,5% (95% ДІ 54,9-60,1%). Статистичний розрахунок із використанням критерію хі-квадрат Пірсона свідчить про статистично значущу відмінність одержаних результатів $\chi^2 = 170,90$ на рівні значущості $p < 0,001$, що вказує на зворотній зв'язок

метаплазії епітелію стравоходу із *H. pylori* у чоловіків. Сила зв'язку середня (нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,298$). За наявності інфікування *H. pylori* у чоловіків ризик СБ нижчий.

Результати виявлення *H. pylori* та метаплазії епітелію стравоходу в жінок представлені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Таблиця спряженості частоти виникнення шлункової або кишкової метаплазії залежно від наявності *Helicobacter pylori* серед жінок

Пацієнти жінки	<i>Helicobacter pylori</i> (+)	<i>Helicobacter pylori</i> (-)	Всього
виявлено метаплазію	666	630	1296
без метаплазії	1572	840	2412
всього	2238	1470	3708

Серед обстежених жінок, які інфіковані *H. pylori* (2238 пацієнтів), метаплазія виявлена в 666 пацієнтів, що становить 29,8% (95% ДІ 27,9-31,7%). Серед обстежених жінок, які не були інфіковані *H. pylori* (1470 пацієнтів), метаплазія виявлена в 630 пацієнтів 42,9% (95%ДІ 40,3-45,4). Статистичний розрахунок із використанням критерію хі-квадрат Пірсона свідчить про статистично значущу відмінність одержаних результатів $\chi^2 = 66,38$ на рівні значущості $p < 0,001$, що вказує на протекторний вплив *H. pylori* серед жінок щодо виникнення метапластичних змін епітелію стравоходу. Сила зв'язку слабка (нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,188$). У групах як чоловіків, так і жінок виявлено статистично значущий зворотній зв'язок *H. pylori* та метаплазії епітелію стравоходу.

Для встановлення зв'язку метаплазії епітелію стравоходу зі статтю, було проаналізовано групу осіб, інфікованих *H. pylori*, виключено заважаючий фактор – відсутність інфікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Таблиця спряженості частоти виникнення метаплазії епітелію стравоходу залежно від статі серед пацієнтів із *Helicobacter pylori*

Пацієнти з <i>Helicobacter pylori</i> (+)	Чоловіки	Жінки	Всього
виявлено метаплазію	810	666	1476
без метаплазії	1476	1572	3048
Всього	2286	2238	4524

Серед інфікованих *H. pylori* чоловіків метаплазію епітелію стравоходу мають 35,4% (95% ДІ 33,5-37,4%), серед жінок – 29,8% (95% ДІ 27,9-31,7%). Статистичний розрахунок із використанням критерію хі-квадрат Пірсона свідчить про статистично значущу відмінність отриманих результатів $\chi^2 = 16,31$ на рівні значущості $p < 0,001$, що вказує на вищу розповсюдженість метаплазії серед чоловіків. Сила зв'язку незначна (нормоване значення коефіцієнту Пірсона $C' = 0,085$).

Порівнянюючи з силою впливу відсутності інфікування *H. pylori*, зв'язок метаплазії епітелію стравоходу зі статтю слабший.

Резюме

У роботі проведено оцінювання зв'язку метабластичних змін епітелію стравоходу з інфікуванням *H. pylori*. Кожному пацієнту досліджуваної вибіркової сукупності проведено визначення наявності інфікування *H. pylori* при забарвленні біоптатів шлунку за методом Романовського-Гімзи. Виявлено, що ризик СБ із кишковою метаплазією епітелію стравоходу нижчий удвічі серед пацієнтів, у яких виявлено *H. pylori* (ВШ 0,458, 95% ДІ 0,412-0,508), $p < 0,001$). Для шлункової метаплазії зв'язок із *H. pylori* виявився статистично незначущим ($p > 0,05$). У літературі є повідомлення як про прямий зв'язок СБ з *H. pylori*, так і про зворотній, водночас зворотній зв'язок розцінюють, як протекторний вплив *H. pylori* на слизову стравоходу [9, 10, 11, 12, 13, 106, 108].

У роботі також перевірено, що отримані дані про зв'язок СБ з Н. pylori не зумовлені впливом відомого чиннику ризику метаплазії епітелію стравоходу – чоловічої статі. З урахуванням отриманих результатів можна зробити висновки, що чоловіча стать та відсутність Н. pylori є двома незалежними факторами ризику виникнення СБ із кишковою метаплазією епітелію стравоходу.

Основні положення цього розділу опубліковані в статтях [8, 13, 58, 119, 122], апробовані на наукових форумах [143, 144, 145, 149, 150], додатково відображені в інформаційному листі [142].

РОЗДІЛ 6

ЗВ'ЯЗОК МЕТАПЛАСТИЧНИХ ЗМІН ЕПІТЕЛІЮ СТРАВОХОДУ З ХРОНІЧНИМ АТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ І КИШКОВОЮ МЕТАПЛАЗІЄЮ ЕПІТЕЛІЮ ШЛУНКУ. МОДЕЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА

Метапластичні зміни епітелію стравоходу згідно з літературними даними патогенетично пов'язані із рефлюксом шлункового та кишкового вмісту [64, 138]. Подразнюючими чинниками стають складові жовчі на фоні кислого шлункового вмісту. За виявлення рефлюктату із жовчю в стравоході він буде виявлятися і в шлунку. Метапластичні та атрофічні зміни слизової шлунку зумовлені переважно рефлюксною хворобою та інфікуванням *H. pylori*. Крім спільних для метаплазії епітелію шлунку та стравоходу патогенетичних чинників, звертає увагу високий рівень діагностики та вивчення проблеми метаплазії й атрофії слизової шлунку, як передракових станів шлунку. Тому в роботі проведено аналіз поєднаної патології стравоходу та шлунку з метою підвищення рівня діагностики змін стравоходу під час ендоскопічного дослідження у випадках виявлення змін у слизовій шлунку.

6.1 Характеристика пацієнтів у групах дослідження зв'язку наявності метапластичних змін епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом і кишковою метаплазією епітелію шлунку

Для визначення характеру зв'язку метаплазії епітелію стравоходу з кишковою метаплазією та атрофією слизової шлунку в роботі використано матеріали 7392 ендоскопічних досліджень стравоходу та шлунку, патоморфологічних досліджень біопсій стравоходу та шлунку із визначенням

виду метаблазії епітелію, ступеню та стадії хронічного атрофічного гастриту при забарвленні гематоксиліном та еозином.

Для оцінювання ступеню та стадії атрофії слизової шлунку взяття біопсій проводилось із 5 ділянок, кожен шматочок слизової маркувався окремо (рис. 6.1).

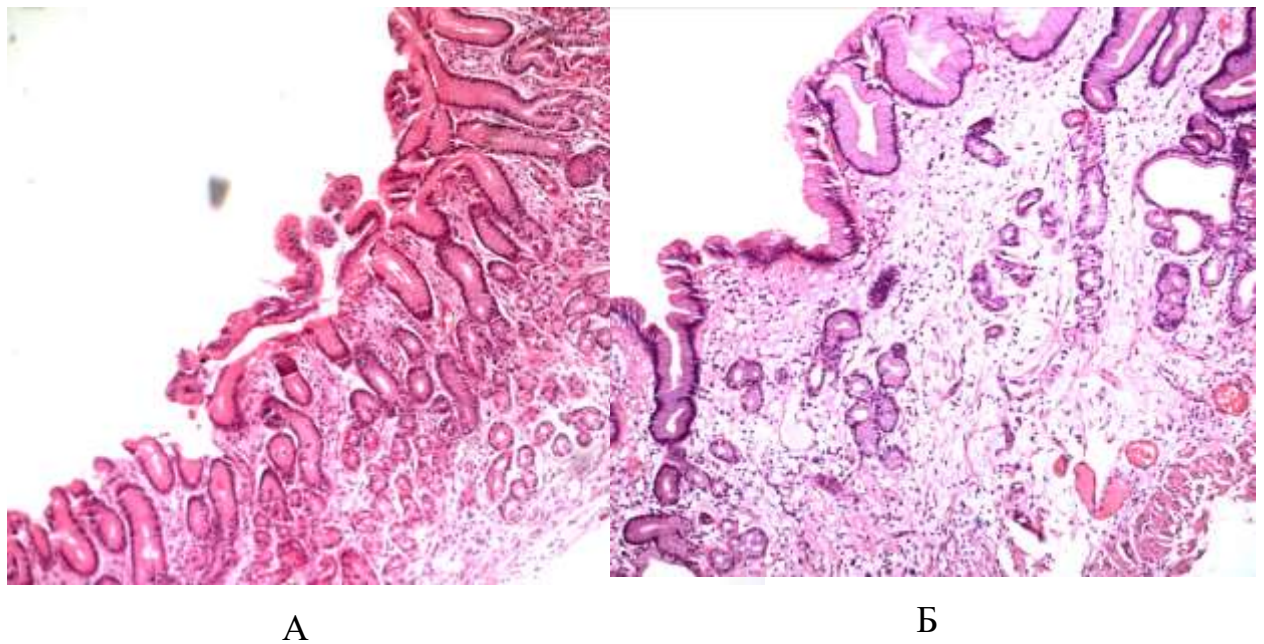


Рисунок 6.1 – Хронічний атрофічний гастрит: атрофія залоз, розростання сполучної тканини (справжня атрофія). А – слизова антрального відділу шлунку. Б – слизова тіла шлунку. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення: Об. $10^{\times}$. Ок. $10^{\times}$

При гістологічному дослідженні оцінювання атрофії слизової шлунку проводилося за OLGA [111]. Потрібно звернути увагу, що при визначенні атрофії за OLGA під час підрахунку відсутніх залоз такими вважаються й залози, які мають кишкову метаблазію епітелію, так як їх функціонування, як шлункових залоз, порушено. Цим пояснюється встановлення діагнозу

хронічного атрофічного гастриту в кожному випадку виявленої кишкової метаплазії його епітелію.

Дослідження проведено в групах: зі шлунковою метаплазією – 876 осіб, з кишковою метаплазією – 2034 осіб, без метаплазії – 4482 особи. У кожній групі визначено кількість пацієнтів, у яких виявлено кишкову метаплазію епітелію шлунку й атрофію слизової шлунку.

6.2 Результати виявлення та аналізу зв'язку шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом

При оцінюванні слизової шлунка за OLGA у 5640 із 7392 обстежених (76,3%, ДІ 75,3-77,3%) виявлено хронічний атрофічний гастрит. Серед пацієнтів з атрофією слизової шлунку виявлено шлункову метаплазію епітелію стравоходу в 684 дослідженнях і кишкову метаплазію епітелію стравоходу – в 1632 дослідженнях.

У 2316 пацієнтів з атрофією слизової шлунку виявлено метаплазію епітелію стравоходу, в 3324 пацієнтами з атрофією слизової шлунку метаплазії епітелію стравоходу не виявлено. При статистичній обробці даних із розрахунком критерію Пірсона хі-квадрат виявлено статистично значущу відмінність ($\text{Chi-square} = 28,708$, $p < 0,001$) у групі пацієнтів із метаплазією та в групі без метаплазії залежно від наявності атрофії слизової шлунку. Сила зв'язку між атрофією слизової шлунку та метаплазією епітелію стравоходу незначна (коефіцієнт спряженості Пірсона $C = 0,062$, критерій $\phi = 0,062$, критерій Крамера $V = 0,062$). Розподіл пацієнтів із виявленим хронічним атрофічним гастритом без розподілу за формами гастриту в досліджуваних групах представлено в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Таблиця спряженості для метаплазії епітелію стравоходу та атрофії слизової шлунку

Атрофія слизової шлунку.	Показник	Без метаплазії	Із метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	1158	594	1752
	Очікувана частота	1062,3	689,7	1752,0
	% в атрофії слизової шлунку	66,1%	33,9%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	25,8%	20,4%	23,7%
	% у таблиці	15,7%	8,0%	23,7%
Виявлено	Частота	3324	2316	5640
	Очікувана частота	3419,7	2220,3	5640,0
	% в атрофії слизової шлунку	58,9%	41,1%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	74,2%	79,6%	76,3%
	% у таблиці	45,0%	31,3%	76,3%
Разом	Частота	4482	2910	7392
	Очікувана частота	4482,0	2910,0	7392,0
	% в атрофії слизової шлунку	60,6%	39,4%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	100,0%	100,0%	100,0%
	% у таблиці	60,6%	39,4%	100,0%

ВШ наявності метаплазії епітелію стравоходу за наявності атрофії слизової шлунка 1,358 (1,214-1,520), $p < 0,001$. Серед обстежених метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значуще частіше у пацієнтів із атрофією слизової шлунку.

Для визначення зв'язку між шлунковою метаплазією епітелію стравоходу та атрофією слизової шлунку проведено порівняння групи пацієнтів зі шлунковою метаплазією та групи пацієнтів без шлункової

метаплазії епітелію стравоходу, в кожній із яких були випадки з та без атрофії слизової шлунку (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Таблиця спряженості для шлункової метаплазії епітелію стравоходу та атрофії слизової шлунку

Атрофія слизової шлунку.	Показник	Без шлункової метаплазії	Зі шлунковою метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	1560	192	1752
	Очікувана частота	1544,4	207,6	1752,0
	% в атрофії слизової шлунку	89,0%	11,0%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії стравоходу	23,9%	21,9%	23,7%
	% у таблиці	21,1%	2,6%	23,7%
Виявлено	Частота	4956	684	5640
	Очікувана частота	4971,6	668,4	5640,0
	% в атрофії слизової шлунку	87,9%	12,1%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії стравоходу	76,1%	78,1%	76,3%
	% у таблиці	67,0%	9,3%	76,3%

У 684 пацієнтів з атрофією слизової шлунку виявлено шлункову метаплазію епітелію стравоходу, порівнюючи з 4956 пацієнтами з атрофією слизової шлунку та без шлункової метаплазії епітелію стравоходу. Визначено критерій Пірсона χ^2 -квадрат χ^2 -square = 1,748 на рівні значущості $p = 0,190$, число ступенів вільності $k = 1$. ВІШ наявності шлункової метаплазії за наявності атрофії слизової шлунка 1,121 (ДІ 0,946-1,329), $p = 0,186$. Отримані результати вказують на відсутність статистично значущого зв'язку між

шлунковою метаплазією епітелію стравоходу та атрофічними змінами слизової шлунку.

Для оцінювання зв'язку між кишковою метаплазією епітелію стравоходу та атрофією слизової шлунку проведено порівняння групи пацієнтів із кишковою метаплазією з групою пацієнтів без кишкової метаплазії, в кожній із яких були випадки з та без атрофії слизової шлунку (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Таблиця спряженості для кишкової метаплазії епітелію стравоходу та атрофії слизової шлунку

Атрофія слизової шлунку.	Показник	Без кишкової метаплазії	Із кишковою метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	1350	402	1752
	Очікувана частота	1269,9	482,1	1752,0
	% в атрофії слизової шлунку	77,1%	22,9%	100,0%
	% в кишковій метаплазії стравоходу	25,2%	19,8%	23,7%
	% у таблиці	18,3%	5,4%	23,7%
Виявлено	Частота	4008	1632	5640
	Очікувана частота	4088,1	1551,9	5640,0
	% в атрофії слизової шлунку	71,1%	28,9%	100,0%
	% в кишковій метаплазії стравоходу	74,8%	80,2%	76,3%
	% у таблиці	54,2%	22,1%	76,3%

У 1632 пацієнтів з атрофією слизової шлунку виявлено шлункову метаплазію епітелію стравоходу, порівнюючи з 4008 пацієнтами з атрофією слизової шлунку та без шлункової метаплазії епітелію стравоходу. Визначено критерій Пірсона хі-квадрат Chi-square = 24,056, число ступенів вільності k=1. Відмінність у групах визначено статистично значущою на рівні значущості, $p < 0,001$. Коефіцієнт спряженості Пірсона C = 0,057, критерій ϕ =

0,057, критерій Крамера $V = 0,057$. ВШ наявності кишкової метаплазії при атрофії слизової шлунка 1,367 (95% ДІ 1,206-1,550), $p < 0,001$. Отримані результати вказують на наявність зв'язку незначної сили між кишковою метаплазією епітелію стравоходу та хронічним атрофічним гастритом. Серед обстежених кишкова метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значуще частіше при атрофії слизової шлунку.

6.3 Результати виявлення та аналізу зв'язку шлункової, кишкової метаплазії епітелію стравоходу з кишковою метаплазією епітелію шлунку

При гістологічному дослідженні слизової шлунку у 2532 із 7392 обстежень виявлено хронічний атрофічний гастрит із кишковою метаплазією епітелію (табл. 6.4). Серед пацієнтів із кишковою метаплазією слизової шлунку в 1170 виявлено метаплазію епітелію стравоходу, в 1362 не виявлено.

При статистичній обробці даних розраховано критерій Пірсона хі-квадрат $\text{Chi-square} = 75,521$, $p < 0,001$, виявлено статистично значущу відмінність у групі пацієнтів із метаплазією та в групі без метаплазії епітелію стравоходу залежно від наявності або відсутності кишкової метаплазії епітелію слизової шлунку. Сила зв'язку між кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку та метаплазією епітелію стравоходу слабка (коефіцієнт спряженості Пірсона $C = 0,101$, критерій $\phi = 0,101$, критерій Крамера $V = 0,101$).

ВШ наявності метаплазії епітелію стравоходу при виявленні кишкової метаплазії епітелію шлунку 1,540 (95% ДІ 1,397-1,698), $p < 0,001$. Серед обстежених метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значуще частіше при наявності кишкової метаплазії епітелію слизової шлунку.

Таблиця 6.4 – Таблиця спряженості для метаплазії епітелію стравоходу та кишкової метаплазії слизової шлунку

Кишкова метаплазія слизової шлунку.	Показник	Без метаплазії	Із метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	3120	1740	4860
	Очікувана частота	2946,8	1913,2	4860,0
	% в кишковій метаплазії	64,2%	35,8%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	69,6%	59,8%	65,7%
Виявлено	Частота	1362	1170	2532
	Очікувана частота	1535,2	996,8	2532,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	53,8%	46,2%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	30,4%	40,2%	34,3%
	% у таблиці	18,4%	15,8%	34,3%
Разом	Частота	4482	2910	7392
	Очікувана частота	4482,0	2910,0	7392,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	60,6%	39,4%	100,0%
	% в метаплазії стравоходу	100,0%	100,0%	100,0%
	% у таблиці	60,6%	39,4%	100,0%

Для виявлення зв'язку між шлунковою метаплазією епітелію стравоходу та кишковою метаплазією слизової шлунку проведено порівняння групи пацієнтів зі шлунковою метаплазією з групою пацієнтів без шлункової метаплазії епітелію стравоходу, у кожній із яких були випадки з та без кишкової метаплазії епітелію шлунку (табл. 6.5.). У пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію виявлено

шлунковою метаплазією епітелію стравоходу у 270 осіб, у 2262 шлункову метаплазію в стравоході не виявлено.

Таблиця 6.5 – Таблиця спряженості для шлункової метаплазії епітелію стравоходу та кишкової метаплазії слизової шлунку

Кишкова метаплазія слизової шлунку.	Показник	Без шлункової метаплазії стравоходу	Зі шлунковою метаплазією стравоходу	Разом
Не виявлено	Частота	4254	606	4860
	Очікувана частота	4284,1	575,9	4860,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	87,5%	12,5%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії стравоходу	65,3%	69,2%	65,7%
	% у таблиці	57,5%	8,2%	65,7%
Виявлено	Частота	2262	270	2532
	Очікувана частота	2231,9	300,1	2532,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	89,3%	10,7%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії стравоходу	34,7%	30,8%	34,3%
	% у таблиці	30,6%	3,7%	34,3%
Разом	Частота	6516	876	7392
	Очікувана частота	6516,0	876,0	7392,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	88,1%	11,9%	100,0%
	% в шлунковій метаплазії стравоходу	100,0%	100,0%	100,0%
	% у таблиці	88,1%	11,9%	100,0%

Визначено критерій Пірсона χ^2 -квадрат $\text{Chi-square} = 5,196$ на рівні значущості, $p=0,023$, число ступенів вільності $k=1$. ВШ наявності шлункової метаплазії епітелію стравоходу при кишкової метаплазії епітелію шлунку $0,838$ (95% ДІ $0,720-0,976$) при $p = 0,023$. Отримані результати вказують на наявність статистично значущого зворотнього зв'язку ($V < 1$) між шлунковою метаплазією епітелію стравоходу та кишковою метаплазією епітелію шлунку. Тобто за наявності в пацієнта хронічного атрофічного гастриту із кишковою метаплазією епітелію шлунку знижується ризик наявності шлункової метаплазії епітелію стравоходу.

Із метою виявлення зв'язку між кишковою метаплазією епітелію стравоходу та кишковою метаплазією епітелію шлунку проведено порівняння групи пацієнтів із кишковою метаплазією з групою пацієнтів без кишкової метаплазії епітелію стравоходу, у кожній із яких були випадки з та без кишкової метаплазії епітелію шлунку (табл.6.6).

Серед пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією (2532) у 900 осіб діагностовано кишкову метаплазію епітелію стравоходу, в 1632 кишкову метаплазію у стравоході не виявлено. У 1134 з 2934 пацієнтів зі СБ не було кишкової метаплазії епітелію шлунку.

Відмінність у групах визначено статистично значущою на рівні значущості $p < 0,001$. Визначено критерій Пірсона χ^2 – квадрат $\text{Chi-square} = 124,469$, число ступенів вільності $k=1$. Коефіцієнт спряженості Пірсона $C = 0,129$, критерій $\phi = 0,130$, критерій Крамера $V = 0,130$. ВШ наявності кишкової метаплазії епітелію стравоходу у пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію шлунку $1,812$ (95% ДІ $1,631-2,013$) при $p < 0,001$.

Отримані результати вказують на наявність статистично значущого зв'язку слабкої сили між кишковою метаплазією епітелію стравоходу та кишковою метаплазією епітелію шлунку.

Таблиця 6.6 – Таблиця спряженості для кишкової метаплазії епітелію стравоходу та кишкової метаплазії слизової шлунку

Кишкова метаплазія слизової шлунку.	Показник	Без кишкової метаплазії	Із кишковою метаплазією	Разом
Не виявлено	Частота	3726	1134	4860
	Очікувана частота	3522,7	1337,3	4860,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	76,7%	23,3%	100,0%
	% в кишковій метаплазії стравоходу	69,5%	55,8%	65,7%
	% у таблиці	50,4%	15,3%	65,7%
Виявлено	Частота	1632	900	2532
	Очікувана частота	1835,3	696,7	2532,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	64,5%	35,5%	100,0%
	% в кишковій метаплазії стравоходу	30,5%	44,2%	34,3%
	% у таблиці	22,1%	12,2%	34,3%
Разом	Частота	5358	2034	7392
	Очікувана частота	5358,0	2034,0	7392,0
	% в кишковій метаплазії слизової шлунку	72,5%	27,5%	100,0%
	% в кишковій метаплазії стравоходу	100,0%	100,0%	100,0%
	% у таблиці	72,5%	27,5%	100,0%

Таким чином, при дослідженні значення факторів наявності атрофії та кишкової метаплазії в шлунку встановлено наявність зв'язку кишкової метаплазії епітелію стравоходу з хронічним атрофічним гастритом і кишковою метаплазією епітелію шлунку. А також виявлено відсутність статистично значущого зв'язку шлункової метаплазії епітелію стравоходу з

хронічним атрофічним гастритом без кишкової метаплазії, зворотній зв'язок із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію.

Оцінювання проведене для кожного фактору без урахування інших можливих ризиків.

6.4 Оцінювання ризику розвитку метапластичних змін слизової стравоходу з моделі логістичної регресії, яка включає фактори: інфікування *Helicobacter pylori*, атрофія та кишкова метаплазія епітелію шлунку, стать, вік

Для виключення взаємного впливу різних факторів на виникнення метаплазії в стравоході проведено множинне порівняння із використанням моделі логістичного регресії. Визначення зв'язку метаплазії епітелію стравоходу із факторами ризику дасть можливість передбачити ймовірність наявності змін у стравоході і відповідно сформувати групу пацієнтів, які мають вищі ризики їх виникнення. У багатьох дослідженнях визнаними чинниками ризику СБ є чоловіча стать та вік старше 50 або 60 років [4, 20, 40, 41, 44, 46, 97, 98]. У проведеному дослідженні виявлено значущий зв'язок кишкової метаплазії епітелію із віком старше 60 років, а також із передраковими станами шлунку: інфікуванням *H. pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію шлунку. Для виключення взаємного впливу цих факторів їх усі включено в модель множинної логістичної регресії та розраховано відношення шансів при множинному аналізі.

При комплексному оцінюванні впливу факторів чоловічої статі, віку старше 60 років, інфікування *H. pylori*, хронічного атрофічного гастриту, кишкової метаплазії епітелію шлунку на виявлення метапластичних змін слизової стравоходу було виявлено відсутність зв'язку з атрофією слизової шлунку. ВІШ становило 1,078 на рівні значущості 0,237 із межами ДІ менше та більше 1 (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Розрахунок відношення шансів виникнення метаплазії епітелію стравоходу залежно від наявності інфікування *Helicobacter pylori*, атрофії та кишкової метаплазії епітелію шлунку, чоловічої статі, віку старше 60 років при оцінюванні факторів окремо та при аналізі моделі множинної логістичної регресії

Фактор	Розрахунок для окремого фактору				Розрахунок з моделі логістичної регресії, що включає всі фактори			
	Значущість	Відношення шансів	95% Довірчий інтервал для відношення шансів		Значущість	Відношення шансів	95% Довірчий інтервал для відношення шансів	
Чоловіча стать	<0,001	1,451	1,321	1,594	<0,001	1,550	1,407	1,707
Вік старше 60 років	<0,001	1,291	1,150	1,449	<0,001	1,265	1,120	1,428
Інфікування <i>Helicobacter pylori</i>	<0,001	0,484	,440	,533	<0,001	0,445	,403	,492
Метаплазія епітелію слизової шлунку	<0,001	1,540	1,397	1,698	<0,001	1,644	1,474	1,835
Атрофія	<0,001	1,358	1,214	1,520	0,237	1,078	0,952	1,221

Хоча при розгляді окремо хронічного атрофічного гастриту такий зв'язок було виявлено. Таку відмінність у результатах можна пояснити зв'язком між факторами атрофії та кишкової метаплазії епітелію слизової шлунку й наявністю у вибірці випадків хронічного атрофічного *H. pylori* асоційованого гастриту. При включенні в модель логістичної регресії факторів інфікування *H. pylori*, атрофії та кишкової метаплазії виявлено, що більшого ризику, ніж при дослідженні однофакторного впливу, набувають

інфікування *H. pylori* та кишкова метаплазія слизової шлунка. ВШ для них у моделі вища, ніж при окремому вивченні. Для інфікування *H. pylori* ВШ 0,45 (95% ДІ 0,40-0,49) при множинному дослідженні, порівнюючи із ВШ із 0,48 (95% ДІ 0,44-0,53), тобто наявність інфікування знижує ризик метаплазії епітелію стравоходу вдвічі. Значення кишкової метаплазії в моделі також зростає: ВШ 1,64 (95% ДІ 1,47-1,84) проти ВШ 1,54 (95% ДІ 1,4-1,7) (див. табл. 6.7). Але ДІ ВШ для кожного із факторів перекриваються, тож ці відмінності можуть оцінюватися, як уточнюючі.

Для оцінювання зв'язків для обох типів метаплазії в модель включено чоловічу стать та вік старше 60 років, який виявився фактором ризику для кишкової метаплазії, а також вважаються факторами ризику згідно з літературними даними. У моделі множинної логістичної регресії для цих чинників також виявлено значущий зв'язок ($p < 0,001$).

Особливістю дисертаційної роботи є проведення також дослідження окремо для пацієнтів зі шлунковою та пацієнтів із кишковою метаплазією епітелію стравоходу. Для уточнення значення атрофічних змін слизової шлунку їх не виділено в окремий фактор, як у моделі для всіх типів метаплазії (див. табл. 6.7), а розділено за формами гастриту. Таким чином, у модель включено пацієнтів із діагнозами:

1) хронічний *H. pylori* асоційований гастрит, якщо атрофії слизової не виявлено. Таких пацієнтів порівняно із пацієнтами, які не мають *H. pylori* незалежно від наявності атрофії та пацієнтами, які мають *H. pylori* та мають атрофію шлунку,

2) хронічний атрофічний *H. pylori* асоційований гастрит. Порівняння проведено із пацієнтами, які не мають *H. pylori*, або атрофії слизової шлунку, або обох факторів одночасно,

3) хронічний атрофічний гастрит із кишковою метаплазією порівняно з усіма, хто не має кишкову метаплазію. За наявності кишкової метаплазії епітелію шлунку гастрит є атрофічним.

Результати комплексного оцінювання всіх факторів у моделі логістичної регресії представлено в таблиці 6.8 для шлункової епітелію стравоходу.

Таблиця 6.8 – Розрахунок відношення шансів виникнення шлункової 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	0,593	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	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

У роботі було виявлено, що шлункова метаплазія частіше трапляється після 30 років, тому для неї в модель включено, як фактор ризику, цей вік. При множинному аналізі підтверджено, що для шлункової метаплазії

епітелію стравоходу незначущими є фактори чоловічої статі та хронічного атрофічного *H. pylori* асоційованого гастриту ($p > 0,05$). Стосовно впливу *H. pylori* на ризик шлункової метаплазії було виявлено значущий вплив при окремому аналізі фактору ($p = 0,001$) та в моделі логістичної регресії ($p < 0,001$). У розділі 5 при аналізі зв'язку шлункової метаплазії епітелію стравоходу з *H. pylori* виявлено, що для шлункової метаплазії ВШ 0,869 (95% ДІ 0,753-1,002), $p = 0,054$, зв'язок не значущий. Таким чином, *H. pylori* має значущий зворотній зв'язок зі шлунковою метаплазією епітелію стравоходу лише в пацієнтів, у яких відсутня атрофія слизової шлунку (ВШ 0,64 95% ДІ 0,50-0,81, $p < 0,001$).

Із моделі множинної логістичної регресії визначено, що при наявності кишкової метаплазії епітелію шлунку зростає ризик шлункової метаплазії епітелію стравоходу (ВШ 0,73 95% ДІ 0,63-0,86, $p < 0,001$), порівнюючи з пацієнтами без кишкової метаплазії шлунку. Також ризик шлункової метаплазії епітелію стравоходу вищий у осіб старше 30 років (ВШ 1,98 95% ДІ 1,52-2,58, $p < 0,001$).

Згідно з отриманими результатами 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), порівнюючи з пацієнтами без *H. pylori* або з атрофією слизової шлунку. Також ризик СБ знижується втричі в пацієнтів із хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом (ВШ 0,34, 95% ДІ 0,30-0,38) порівняно з пацієнтами без *H. pylori* або без атрофії слизової шлунку. Для кишкової метаплазії підтверджено зв'язок із чоловічою статтю, віком старше 60 років ($p < 0,001$).

Ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу вище вдвічі в пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом з кишковою метаплазією епітелію шлунку, ВШ 2,35 (95% ДІ 2,08-2,65).

Результати комплексного оцінювання всіх досліджуваних факторів для кишкової метаплазії епітелію стравоходу у моделі логістичної регресії представлено в таблиці 6.9.

Таблиця 6.9 – 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 при аналізі в моделі 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

Розподіл досліджуваних на групи за типами метаплазії епітелію стравоходу дав змогу виявити відмінності їх зв'язків із *H. pylori* залежно від

наявності або відсутності в пацієнта атрофії слизової шлунку. Виявлено відмінності за зв'язком патологій із чоловічою статтю, для шлункової метаплазії такий зв'язок виявився статистично незначущим ($p>0,05$).

Розрахунок ризику СБ проводився з використанням моделі логістичного регресійного аналізу (табл.6.10).

Таблиця 6.10 – Модель логістичного регресійного аналізу ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу залежно від наявності *Helicobacter pylori*, кишкової метаплазії епітелію, чоловічої статі та віку старше 60 років

Фактор ризику	Коефі- цієнт моделі	Похибка	Значу- щість	Відно- шення шансів	95% довірчий інтервал для відношення шансів	
<i>Helicobacter pylori</i>	-0,901	0,055	0,000	0,406	0,365	0,452
Чоловіча стать	0,502	0,054	0,000	1,652	1,485	1,838
Кишкова метаплазія епітелію шлунку	0,701	0,057	0,000	2,016	1,804	2,254
Вік старше 60	0,264	0,067	0,000	1,302	1,143	1,484
Константа	-1,032	0,053	0,000	0,356		

Для зручного використання в практичній діяльності створено алгоритм прогнозування ризику наявності кишкової метаплазії стравоходу Барретта за наявності різної комбінації досліджених факторів. Розрахунок ризику проводився з використанням множинної логістичної регресії. Наявність відомого фактору позначено 1, відсутність – 0.

За відсутності всіх факторів, які показали в дослідженні наявність статистично значущого зв'язку, ризик СБ становить 12,6%. Найвищий ризик СБ 60,7% у чоловіка старше 60 років із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією без інфікування *H. pylori* (табл. 6.11).

Таблиця 6.11 – Розрахунок та фактичні значення прогнозованого ризику наявності кишкової метаплазії стравоходу на основі наявності зв'язаних із патологією факторів: *Helicobacter pylori*, віку, статі та кишкової метаплазії епітелію шлунку

Фактори ризику				Розрахунок ризик кишкової метаплазії епітелію стравоходу, %	Фактичні значення з вибірки		
Чоловіча стать	Вік старше 60 років	Кишкова метаплазія епітелію шлунку	<i>Helicobacter pylori</i>		Без кишкової метаплазії	З кишковою метаплазією	% кишкової метаплазії
1	1	1	1	38,6	108	84	43,8
1	1	1	0	60,7	60	66	52,4
1	1	0	1	23,7	168	42	20,0
1	1	0	0	43,4	66	42	38,9
1	0	1	1	32,5	426	174	29,0
1	0	1	0	54,3	114	168	59,6
1	0	0	1	19,3	1038	246	19,2
1	0	0	0	37,1	534	348	39,5
0	1	1	1	27,5	210	114	35,2
0	1	1	0	48,3	84	24	22,2
0	1	0	1	15,9	192	48	20,0
0	1	0	0	31,7	108	60	35,7
0	0	1	1	22,6	468	138	22,8
0	0	1	0	41,8	162	132	44,9
0	0	0	1	12,6	948	120	11,2
0	0	0	0	26,3	672	228	25,3

Для оцінювання чутливості та специфічності створеної моделі визначення ризику СБ побудовано ROC криву. Її порівняно з діагональною прямою, яка є базовою. Чим більше відрізняється крива моделі від базової, тим більше прогностична сила моделі. Ефективність моделі визначається площею під ROC-кривою. Для створеної в роботі моделі площа під ROC-

кривою (AUC- англ. area under ROC curve) складає 0,661 (95% ДІ 0,647-0,675), що вказує на середню якість моделі [131] (рис.6.2).

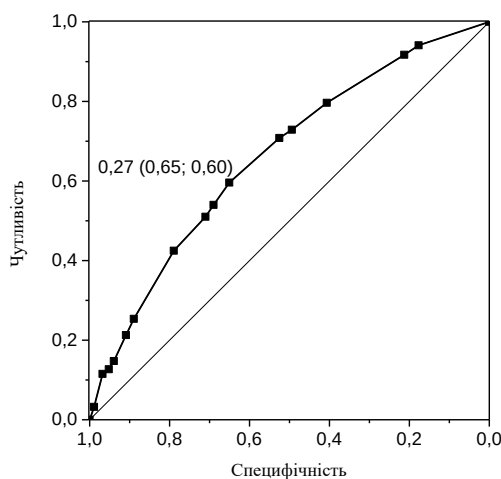


Рисунок 6.2 – ROC крива для моделі логістичної регресії прогнозованого ризику стравоходу Барретта. Залежність чутливості моделі від її специфічності

Щоб обрати оптимальний поріг відсічення створено графік залежності чутливості та специфічності моделі від порогу відсічення. Поріг відсічення – значення ймовірності діагнозу СБ, нижче якого модель прогнозує відсутність захворювання, а вище – наявність СБ (рис. 6.3). На підставі оптимального порогу відсічення з використанням моделі (див. табл. 6.11) буде визначатися група пацієнтів, які мають підвищений рівень ризику СБ. Їм згідно з отриманими результатами дослідження ефективності ендоскопічного дослідження буде доцільно проводити комплексне обстеження стравоходу для виявлення СБ.

При збільшенні чутливості теста (кількість правильно діагностованих позитивних випадків), зменшується його специфічність (кількість правильно діагностованих негативних випадків). Таким чином, знижуючи поріг

відсічення, більша кількість пацієнтів зі СБ буде вірно віднесена в групу ризику, проте також у групу ризику попаде більша кількість здорових осіб.

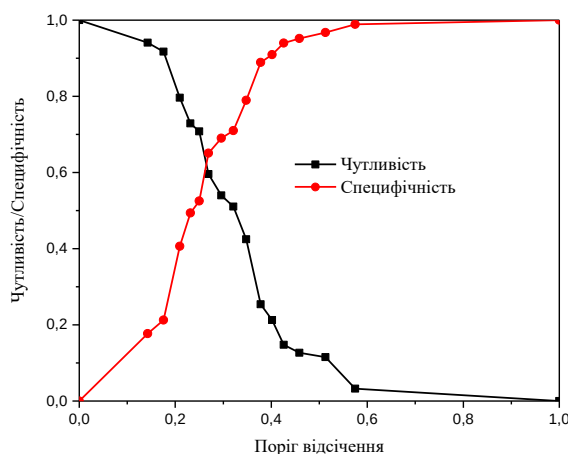


Рисунок 6.3 – Залежність чутливості та специфічності моделі логістичної регресії від порога відсічення

На рисунку 6.3 позначена точка на ROC-кривій, яка відповідає максимальній сумі чутливості Se і специфічності Sp ($Se=59,6\%$, $Sp=65,1\%$), ця точка відповідає порогу відсічення 0,27.

Таким чином, при виявленні в пацієнта ризику СБ вище 27% за таблицею 6.11 доцільним є використання додаткових методів візуалізації під час ендоскопічного дослідження для виявлення кишкової метаплазії епітелію стравоходу. Звертає увагу, що до групи пацієнтів із ризиком СБ варто віднести групу жінок будь-якого віку за наявності кишкової метаплазії епітелію стравоходу та відсутністю інфікування *H. pylori*. Серед таких пацієнтів до 60 років ризик становить 41,8%, а після 60 років – 48,3%, що перевищує пороговий рівень у 27%.

Резюме

У дослідженні проведено аналіз відокремлено для шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу, що дало змогу виявити відмінності

у їх зв'язках із хронічним атрофічним гастритом асоційованим із Н. pylori та хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію шлунку. При аналізі зв'язків циліндричної метаплазії обох типів із хронічним атрофічним гастритом він виявлявся значущим, але шлункова метаплазія відокремлено від кишкової такого зв'язку не має. Зв'язки з кишковою метаплазією шлунку для різних типів метаплазії в стравоході виявилися протилежними (прямими і непрямыми).

Множинний аналіз досліджуваних факторів ризику шлункової метаплазії підтвердив наявність прямого зв'язку патології із віком старше 30 років та виявив зворотній зв'язок із кишковою метаплазією епітелію шлунку ($ВШ < 1$). Підтверджено відсутність залежності шлункової метаплазії епітелію стравоходу від статі. При уточненні зв'язку з наявністю Н. pylori для шлункової метаплазії епітелію стравоходу виявлено значущий зв'язок лише за відсутності атрофічних змін у шлунку. Зв'язок із хронічним атрофічним Н. pylori асоційованим гастритом відсутній.

Для СБ із кишковою метаплазією епітелію стравоходу при множинному порівнянні виявлено вдвічі вищий ризик серед пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію шлунку, вищий ризик у чоловіків та осіб старше 60 років, а також нижчий ризик у осіб інфікованих Н. pylori. Залежно від наявності атрофії в шлунку інфікування Н. pylori знижує ризик СБ вдвічі в пацієнтів без атрофії та втричі в пацієнтів із атрофією слизової шлунку.

Таким чином, шлункова метаплазія епітелію стравоходу відрізняється від кишкової за відсутністю залежності від чоловічої статі та хронічного атрофічного Н. pylori асоційованого гастриту. Шлункова метаплазія рідше трапляється у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом з кишковою метаплазією, а кишкова метаплазія епітелію стравоходу – частіше.

Отримані результати мають практичне значення в покращенні діагностики СБ при визначенні його ризику за досліджуваними факторами.

Для зручності використання даних про вік, стать, інфікування *H. pylori* та наявність хронічного атрофічного гастриту з кишковою метаплазією епітелію шлунку в пацієнта створено модель оцінювання ризику СБ у вигляді таблиці (див. табл. 6.11). Якість моделі оцінено, як середню. Найвищі коефіцієнти в моделі мають *H. pylori* та кишкова метаплазія епітелію шлунку, які мають протилежний вплив на рівень ризику СБ (див. табл. 6.10). Визначено оптимальний поріг відсічення – 0,27, за якого чутливість методу складає 59,6%, специфічність - 65,1%.

Основні положення цього розділу опубліковані в статтях [8, 13, 58, 119, 122], апробовані на наукових форумах [143, 144, 145, 149, 150], додатково відображені в інформаційному листі [142].

РОЗДІЛ 7

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні метаплазований циліндричний епітелій стравоходу розглядається, як основний попередник розвитку аденокарциноми стравоходу. Ризик виникнення аденокарциноми стравоходу в пацієнтів зі СБ вищий, ніж у загальній популяції в 11,3 (95%ДІ 8,8-14,4) рази згідно з результатами досліджень, які проведено в Данії [41], та складає 0,5% для загальної сукупності пацієнтів зі СБ на рік за даними Американської Гастроентерологічної Асоціації [46]. Співвідношення аденокарциноми і плоскоклітинного раку стравоходу та частота аденокарциноми стравоходу змінювалися протягом останніх десятиріч [27, 66, 67]. І хоча сучасні дослідження вказують на низьку поширеність аденокарциноми стравоходу [40], Японське Товариство Стравоходу передбачає її ріст [22]. Саме за поширеністю СБ та аденокарциноми стравоходу визначається ризик малігнізації метаплазованого епітелію, що впливає на вибір тактики ведення пацієнтів [46, 142].

Для України даних про поширеність різних типів метаплазії епітелію стравоходу немає. А завищена настороженість клінічних лікарів та пацієнтів призводить до підвищення кількості ендоскопічних досліджень, біопсій слизової, використання ендоскопічних методів лікування, які не є виправданими з економічної точки зору, можуть мати ускладнення (стриктури, кровотечі, рецидиви), несуть психоемоційне навантаження для пацієнтів, можуть зумовлювати канцерогенез [2, 14, 122, 137].

Проблематика патології полягає й у відмінностях трактування поняття СБ, як шлункової та кишкової метаплазії, які об'єднані в метаплазію стовпчастим епітелієм CLE (Японія, Велика Британія), або лише за обов'язкової наявності келихоподібних клітин (США, Європа) [9, 22, 23, 24,

25, 39, 46]. У дисертаційній роботі дослідження проводилось окремо для випадків зі шлунковою та кишковою метаплазією епітелію стравоходу, але термін СБ застосовувався за наявності келихоподібних клітин, що не суперечить визначенням патології в різних країнах.

Особливістю метапластичних змін слизової стравоходу є відсутність специфічних скарг у пацієнтів та можливість діагностики змін лише під час виконання ендоскопічного обстеження з біопсією. У зв'язку з цим визначення поширеності захворювання доцільно проводити у вибірці пацієнтів, яким проведено езофагогастроскопію. Крім того, вважається, що саме вибіркові дослідження найбільше відповідають завданню визначення поширеності патології в порівнянні з суцільним обліком, у якому використовують дані медичних оглядів, звернень за медичною допомогою, опитувань або заключень про причину смерті [146, 147]. Вивчення поширеності СБ за такими даними дало би значно знижений результат, адже діагноз встановлюється лише при гістологічному дослідженні біопсій слизової стравоходу, які взято під час проведення езофагогастродуоденоскопії. Ендоскопічне дослідження стравоходу в цих випадках є скринінговим, оскільки пацієнти обстежуються з приводу скарг на іншу патологію шлунково-кишкового тракту. Це забезпечує випадковість вибірки в дослідженні. Випадки повторного звернення пацієнтів у роботу не включено, вибірка є безповторною. Дослідження вибірових сукупностей використовують в інших країнах та рекомендоване до використання в Україні [40, 41, 42, 43, 70, 125, 146, 147, 148].

Сучасне ендоскопічне обладнання з використанням 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 із дослідженням судин під час ендоскопічного обстеження ці зміни дають можливість виявити дисплазію в метаплазованому епітелії стравоходу та прицільно взяти біопсію

[7, 8, 14]. Для рутинного ендоскопічної оцінювання слизової оболонки стравоходу Американською Гастроентерологічною Асоціацією рекомендована ендоскопія в білому світлі (низька якість доказовості) [46]. Тому, навіть за наявності відповідного обладнання комплексне обстеження проводиться не всім пацієнтам. Основною ознакою наявності метапластичних змін під час рутинного обстеження є червона «лососеподібна» слизова [42]. А використання додаткових методів ендоскопічного обстеження та взяття біопсій обмежуються часом проведення обстеження, ризиком ускладнень у вигляді кровотечі, рубцевих змін, кашлю, відсутністю седації, наявністю протипоказань, що впливає на рівень виявлення метаплазії епітелію стравоходу. Для підвищення рівня діагностики СБ доцільним є виявлення факторів, за якими можна передбачити його наявність та рекомендувати виконання комплексної езофагогастро-дуоденоскопії конкретній категорії пацієнтів із підвищеним ризиком СБ.

Згідно з даними літературних джерел чинниками ризику СБ є чоловіча стать, вік старше 50 або 60 років за різними даними, ГЕРХ, біла раса [25, 37, 38, 40, 42, 43, 94, 97]. Інші досліджувані фактори є суперечливими, як наприклад, літературні повідомлення про зв'язок патології із хронічним Н. руйогі асоційованим гастритом. З урахуванням подібностей патогенезу та подібностей діагностичного процесу в роботі досліджено зв'язок метаплазії епітелію стравоходу з передраковими станами шлунку. Уточнено дані про вплив Н. руйогу, який відрізняється залежно від наявності або відсутності атрофічних змін слизової шлунку. Також досліджено зв'язок з атрофією та кишковою метаплазією слизової шлунку. Ці передракові стани шлунку широко досліджені та діагностуються на високому рівні. Тому використання отриманих результатів про характер зв'язку з ними дозволить покращити діагностику метаплазії епітелію стравоходу.

У роботі визначено поширеність СБ у досліджуваній вибірці при гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу, співставлено дані

ендоскопічного та гістологічного досліджень, оцінено зв'язок з інфікуванням *H. pylori*, хронічним атрофічним гастритом, кишковою метаплазією епітелію шлунка. На підставі отриманих результатів запропоновано модель визначення ризику СБ.

У дослідження включено вибірку 7396 пацієнтів, яким проведено комплексну відеоезофагогастродуоденоскопію з NBI-хромоскопією, хромоскопією оцтовою кислотою, з використанням високого оптичного збільшення (x115) під час кожного обстеження, взяттям біоптатів слизової оболонки стравоходу, інверсією в шлунку, прецизійною політропною біопсією (OLGA) та подальшим гістологічним дослідженням біоптатів на базі Універсальної клініки «Оберіг» за період 2010-2018 роки.

Також включено вибірку 2660 пацієнтів, яким було проведено рутинну відеоезофагогастродуоденоскопію з біопсією із взяттям біоптатів слизової стравоходу для гістологічного дослідження на базі центрального госпіталю ВМУ СБУ за період 2014-2016 років. Результати дослідження в цій групі порівняно з групою 2405 пацієнтів Універсальної клініки «Оберіг» за період 2014-2016 років із метою виявлення та аналізу розбіжностей у результатах при різних методичних підходах ендоскопічного обстеження. Також досліджено слизову стравоходів 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: злоякісне новоутворення шлунку та стравоходу, діти до 10 років. Випадки аденокарциноми стравоходу включено у дослідження поширеності змін епітелію стравоходу.

При аналізі протоколів комплексних езофагогастродуоденоскопій та патогістологічних заключень у дослідження були включені показники: вік, стать пацієнта, наявність метаплазованої ділянки слизової стравоходу при ендоскопічному обстеженні, наявність метаплазії епітелію стравоходу, його тип, наявність дисплазії за результатами гістологічного дослідження,

наявність інфікування H. pylori, атрофії та кишкової метаплазії епітелію шлунку.

З урахуванням розбіжностей у визначенні терміну СБ у літературних джерелах у дослідженні оцінювання отриманих результатів проводилася як у сукупності, так і окремо для випадків шлункової й кишкової метаплазій епітелію стравоходу із використанням статистичних методів обробки даних для кожного виду метаплазії.

Відомими факторами ризику СБ є старший вік та чоловіча стать. У роботі проведено оцінювання частоти метапластичних змін епітелію стравоходу залежно від віку окремо для пацієнтів зі шлунковою та кишковою метаплазією епітелію стравоходу. Перевірка розподілу на нормальність проводилася двома способами: за допомогою описової статистики та з використанням статистичних критеріїв. Описова статистика показала, що розподіл є близьким до нормального, а критерій Шапіро-Уїлка, що відрізняється. У зв'язку з отриманням різних результатів застосовувались і параметричні, і непараметричні методи статистики. Незалежно від обраного методу статистичного аналізу різниця середніх не є статистично значущою. Середній вік пацієнтів у досліджуваній вибірці з кишковою метаплазією становить 48 років, зі шлунковою метаплазією – 47 років. Зроблено проекцію досліджуваної вибірки на загальну сукупність м. Києва та Київської області, за якою середній вік пацієнтів із кишковою метаплазією - 44 роки (95%ДІ 43,1-44,7), зі шлунковою метаплазією – 43 роки (95%ДІ 42,1-44,5). При проведенні множинного порівняння розподілу пацієнтів за віком виявлено, що шлункова метаплазія епітелію стравоходу трапляється статистично значимо частіше після 30 років, кишкова метаплазія - після 60 років.

Також окремо для кожного виду метаплазії досліджено розподіл за статтю в досліджуваній популяції. Використовувалася модель логістичної регресії із включенням факторів ризику метаплазії епітелію стравоходу: чоловіча стать, вік (старше 30 років для шлункової метаплазії, старше 60

років для кишкової метаплазії), хронічний Н. pylori асоційований гастрит без атрофії слизової шлунку, хронічний атрофічний Н. pylori асоційований гастрит, кишкова метаплазія епітелію шлунку. Обидва типи змін частіше виявлялися в осіб чоловічої статі. Але для шлункової метаплазії така відмінність виявилася статистично незначущою ($p > 0,05$). Зроблено висновки про наявність вищого ризику кишкової метаплазії епітелію стравоходу в чоловіків, ВШ = 1,63 (95% ДІ 1,46-1,81) у порівнянні з жінками.

Отримані дані співпадають із результатами більшості досліджень, які освітлено в літературі щодо вищої поширеності СБ серед чоловіків [4, 20, 40, 41, 44, 97, 98]. Хоча мають місце і протилежні результати. Дослідження, яке було проведено в Бразилії, виявило на 20% вище ВШ СБ у жінок. порівнюючи з чоловіками при проведенні багатофакторного аналізу зв'язку СБ зі статтю, інфікуванням Н. pylori та віком із використанням моделі логістичної регресії [95]. Треба зауважити, що рекомендації Бразильського товариства ендоскопії шлунково - кишкового тракту в термін СБ включають лише кишкову метаплазію епітелію стравоходу [95]. Відсутність залежності шлункової метаплазії від чоловічої статі, яка була виявлена у власному дослідженні, могла би бути поясненням зниження сили зв'язку патології зі статтю при проведенні дослідження в сукупності для обох типів метаплазії без виділення окремо шлункового та кишкового типів.

При гістологічному дослідженні біоптатів стравоходу, які були взяті при проведенні 7396 комплексних відеоезофагогастроскопій із використанням хромоскопії розчином Люголя та NBI-хромоскопії в кожного пацієнта та забором біопсій стравоходу згідно з Сієтлським протоколу, було виявлено високий рівень метапластичних змін епітелію стравоходу. Серед обстежених у 876 осіб виявлено шлункову метаплазію епітелію стравоходу, у 2034 – кишкову метаплазію. Які становлять 11,8% і 27,5% від 7396 проведених відеоезофагогастроскопій відповідно. Поширеність СБ у вибірці становить 275‰ (95% ДІ 265-285‰). Випадки, які під час ендоскопічного

обстеження не були оцінені, як змінені, мікроскопічно не досліджувались, були прийняті, як такі, що не мають метаплазії. З урахуванням отриманих результатів та зроблених висновків це допустимо. Навіть за можливої наявності невиявлених випадків, отримані результати перевищують літературні дані, рівень підтвердження ендоскопічного заключення при гістологічному дослідженні біопсій становив 97,2% (95% ДІ 96,6-97,8%). У дослідженнях інших авторів СБ діагностували у 2,2-13,4% пацієнтів, які проходили скринінгову езофагогастроскопію й у 10-20% пацієнтів із ГЕРХ [8, 20, 25, 29, 30, 40, 42, 43, 97]. Серед осіб 15-19 років з атрезією стравоходу СБ виявився у 43% обстежених [42]. Дослідження, яке було проведено в клініці Мейо (США) на аутопсійному матеріалі виявило в 17 разів вищу поширеність СБ у порівнянні із прижиттєвою діагностикою [20]. Тому в роботі також було проведено дослідження стравоходів 168 померлих у центральному госпіталі ВМУ СБУ із взяттям некропсій для подальшого гістологічного дослідження. Серед них виявлено циліндричну метаплазію епітелію стравоходу у 25,0%. Отримані результати дослідження некропсій підтверджують вищу поширеність СБ порівняно з результатами скринінгових ендоскопій, які описано в літературних джерелах. При співставленні власних результатів дослідження біопсій та некропсій проаналізовано різницю між рівнями виявлення метаплазії епітелію стравоходу, який був вищим при ендоскопічному обстеженні (39,4%), ніж у дослідженні аутопсійного матеріалу (25,0%). Така відмінність пояснюється, можливо, тим, що під час забору некропсій не використовувалося сучасне ендоскопічне обладнання із високим оптичним збільшенням, використанням методів віртуальної хромоскопії, вузькосмугового спектру, які дають можливість побачити судинний малюнок, рельєф слизової; відсутністю реакції плоского епітелію з розчином Люголю в слизовій стравоходу померлих осіб.

Для виявлення можливих причин розбіжностей даних про поширеність СБ у досліджуваний вибірці з даними літературних джерел, а також для

оцінювання інформативності ендоскопічного обстеження в роботі проведено порівняння результатів ендоскопічних досліджень двох медичних закладів міста Києва. Кількість ендоскопічних обстежень була подібна (2437 та 2660 пацієнтів), період однаковий (2014-2016 роки). В обох установах використовували однакове ендоскопічне обладнання. Відрізнялися дослідження за методологічним підходом при проведенні відеоезофагогастроскопії. А саме, використання додаткових методів візуалізації (використання розчину оцтової кислоти та NBI-хромоскопії) відбувалося в кожному випадку або лише за наявності ділянок, які оцінено під час огляду в білому світлі як змінені. Застосування комплексного обстеження стравоходу лише у випадках виявлення змін при огляді в білому світлі рекомендовано Американською Гастроентерологічною Асоціацією, хоча і з низькою якістю доказовості [46]. У результаті при ендоскопічних дослідженнях у різних установах взято біопсії в 891 (36,5% обстежених) і 207 (7,8% обстежених) пацієнтів. Серед них відсоток підтвердження результату ендоскопічного дослідження після проведення гістологічного дослідження становив 98,0% (95% ДІ 97,0-98,8%) і 71,0% (95% ДІ 64,7-77,0%) відповідно. Вищий відсоток біопсій та підтверджень ендоскопічних заключень при проведенні комплексного ендоскопічного дослідження кожному пацієнту, пояснюють вищий рівень виявлення метапластичних змін. За результатами комплексного ендоскопічного обстеження шлункова метаплазія виявлена в 7,6% від усіх обстежених у порівнянні з 2,5% при рутинному обстеженні. Кишкова метаплазія - в 27,0% у порівнянні з 2,2%. Метаплазія з дисплазією – в 1,3% у порівнянні з 0,8%. Звертає увагу, що частота СБ (5,5%), яка була виявлена під час проведення рутинних обстежень збігається з літературними даними про поширеність патології: 2,2-13,4% пацієнтів, які проходили скринінгову езофагогастроскопію [8, 20, 25, 29, 30, 40, 42, 43, 97].

Для обох видів метаплазії виявлено статистично значущу відмінність в отриманих результатах гістологічного дослідження ендоскопічних біопсій

при використанні різних методик ендоскопічного обстеження. Для рівня виявлення шлункової метаплазії залежність від методичного підходу під час езофагогастроскопії має слабку силу (нормоване значення критерію Пірсона $C' = 0,163$), для кишкової метаплазії – є відносно сильною (нормоване значення критерію Пірсона $C' = 0,475$). Підвищену настороженість щодо виникнення аденокарциноми викликають диспластичні зміни епітелію стравоходу, але при різних методологічних підходах, які були проаналізовані в роботі, їх частота статистично незначуще відрізнялась ($p > 0,05$). Таким чином, відмінності в проведенні ендоскопічного дослідження та в кількості біопсій впливають на результати рівня виявлення СБ. Використання всіх можливостей ендоскопічної візуалізації кожному пацієнту та високий відсоток біопсій дають можливість виявити статистично значуще більше метапластичних змін, а для диспластичних змін такої залежності не виявлено ($p > 0,05$). Тобто рутинне ендоскопічне дослідження стравоходу, яке передбачає використання додаткових методів візуалізації лише у випадках виявлення змін при огляді в білому світлі, забезпечує діагностику дисплазії метаплазованого епітелію, але знижує рівень виявлення СБ у порівнянні з проведенням комплексного дослідження кожному пацієнтові. Необхідно звернути увагу, що проведення рутинної ендоскопії не обмежується використанням білого світла для огляду стравоходу, а доповнюється додатковими методами візуалізації, але не у всіх пацієнтів. Це забезпечує достатній рівень діагностики дисплазії метаплазованого епітелію, як показали результати дослідження. Отже, власне рутинну ендоскопію в білому світлі не вбачається доцільним рекомендувати для скринінгу дисплазії. Таким чином, виконання комплексних ендоскопічних досліджень значуще впливає на рівень діагностики метапластичних змін епітелію стравоходу та використовується для діагностики дисплазії, але вимагає більше часу, в частині випадків проведення седації.

За різними джерелами статистичний ризик малігнізації становить 0,27-0,8% для СБ без дисплазії і зростає до 0,6-13% за наявності дисплазії низького ступеню і 28,63-40,0% - дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу високого ступеню [8, 9, 21, 71, 72, 73, 76]. Можливим джерелом неоплазії також вважаються кардіальні, підслизові залози, що знижує частку участі саме метаплазованого епітелію серед усіх випадків аденокарциноми стравоходу. У Національному канцер-реєстрі №20 «Рак в Україні 2017-2018» даних про кількість аденокарцином відокремлено від інших форм злоякісних новоутворень стравоходу немає [65]. У літературних джерелах інформація про поширеність аденокарциноми стравоходу в Україні та рівень ризику її виникнення в пацієнтів із СБ не освітлено. У роботі у вибірці 7396 пацієнтів визначено частоту аденокарциноми. Аденокарцинома була виявлена в 0,05% обстежених, дисплазії високого ступеню – в 0,22% і низького ступеню – в 0,65%. Виявлені в дослідженні висока поширеність СБ (275‰, 95% ДІ 265-285‰), відсутність підвищеної частоти дисплазії в СБ (0,57%, 95% ДІ 0,41-0,75%) й аденокарциноми стравоходу (0,05%, 95% ДІ 0,01-0,12%) у досліджуваній вибірці підтверджують, що передпухлинним станом щодо виникнення аденокарциноми стравоходу варто вважати СБ лише за наявності дисплазії. Пацієнтам, які не мають дисплазії, не рекомендоване ендоскопічне лікування Американською Колегією Гастроентерологів [47]. Американська Гастроентерологічна Асоціація рекомендує за відсутності дисплазії в СБ спостереження кожні 3-5 років, пацієнтам з дисплазією низького ступеню – кожні 6-12 місяців, при дисплазії високого ступеню за відсутності терапії – кожні 3 місяці. Відомо, що діагноз СБ спричинює психологічний стрес, пацієнти повідомляють про нижчий рівень якості життя порівняно із загальною популяцією [46]. Проведення додаткових ендоскопічних досліджень із біопсіями, ендоскопічних лікувальних маніпуляцій через їх травматизацію, матеріальні витрати та психоемоційне навантаження на пацієнтів є недоцільним [122].

З урахуванням отриманих результатів вбачається необхідним визначити групу пацієнтів із високим ризиком СБ, яким буде рекомендоване комплексне ендоскопічне дослідження. У літературних джерелах є інформація про проведені дослідження для виявлення молекулярних маркерів СБ та аденокарциноми стравоходу, які могли би використовуватись у діагностиці та оцінюванні клінічного прогнозу для цих патологій. Але спільним для таких досліджень є висновок про відсутність специфічності цих маркерів, а тому й недостатня інформативність їх використання, що разом із високою вартістю не виправдовує їх впровадження в практичну діяльність. Щодо клінічного прогнозу СБ, то єдиним маркером залишається наявність дисплазії в метapлазованих ділянках [3, 4, 5, 6, 23, 27, 39, 92, 93]. Для підвищення рівня виявляємості СБ у роботі увага приділена доступним методам оцінювання ризику виникнення метapлазії в стравоході, які можуть застосовуватися в практичній діяльності.

Під час ендоскопічного дослідження із подальшим гістологічним підтвердженням широко та на високому рівні діагностуються передракові стани шлунку: інфікування *H. pylori*, атрофія та метapлазія епітелію шлунку. Доступність обстеження слизової шлунку та низький рівень ускладнень при виконанні біопсій, у порівнянні з забором біоптатів слизової стравоходу, дають змогу діагностувати в практичній роботі форми хронічного гастриту на високому рівні. Фактори негативного впливу на слизову стравоходу та шлунку частково збігаються. Тому виявлення зв'язків між патологією шлунку та стравоходу дозволить прогнозувати ризик кишкової метapлазії слизової стравоходу за результатами обстеження шлунку.

Відомим чинником канцерогенезу в шлунку є інфікованість *H. pylori*. Для слизової стравоходу в літературних джерелах зазначають зворотній зв'язок інфікування з наявністю метapлазії епітелію або аденокарциноми стравоходу. В інших дослідженнях такий зв'язок не підтверджується [9, 10, 11, 12, 13, 106, 108]. У роботі визначався *H. pylori* у кожному випадку,

використовувалося забарвлення гістологічних препаратів слизової шлунку за методом Романовського-Гімзи.

Окремо оцінено залежність для шлункового та кишкового типів метаплазії епітелію стравоходу. Створено модель логістичної регресії зв'язку всіх досліджуваних факторів із кожним типом метаплазії епітелію стравоходу. За результатами дослідження зроблено висновки, що є відмінності у зв'язку з *H.pylori* для шлункової та кишкової метаплазії, крім того, виявлено відмінність між впливом хронічного *H.pylori* асоційованого гастриту, при якому немає атрофії слизової, та хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом. Виявлені закономірності 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 0,73, 95%ДІ 0,63-0,86). Але якщо виявляється також атрофія слизової шлунку, то зв'язок із хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом вже не є значущим ($p > 0,05$).

Ризик кишкової метаплазії знижується за наявності *H. pylori*: хронічного *H. pylori* асоційованого та хронічного атрофічного *H. pylori* асоційованого. 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 із пацієнтами без *H. pylori* або з атрофією слизової шлунку. У пацієнтів із хронічним атрофічним *H. pylori* асоційованим гастритом ризик стравоходу Барретта нижче втричі (ВШ 0,34, 95% ДІ 0,30-0,38) у порівнянні із пацієнтами без *H. pylori* або без атрофії слизової шлунку.

Для кишкової метаплазії епітелію стравоходу виявлено прямий зв'язок із 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. Виявлені зв'язки метаплазії епітелію стравоходу з

атрофією слизової шлунку є новизною проведеного дослідження. Уточнений зв'язок патології з *H. pylori* пояснює суперечливі дані літератури та рекомендований до використання в прогнозуванні ризику СБ. Із метою покращення діагностики СБ та зручності використання отриманих результатів у практичній роботі створено модель прогнозування ризику СБ у вигляді таблиці 7.1.

Таблиця 7.1 – Розрахунок прогнозованого ризику наявності кишкової метаплазії стравоходу за наявністю пов'язаних із патологією факторів: *Helicobacter pylori*, віку, статі та кишкової метаплазії епітелію шлунку

Досліджувані фактори				Розрахунок прогнозованого ризику СБ, %
Чоловіча стать	Вік старше 60	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

За показниками віку, статі, наявності *H. pylori* та кишкової метаплазії епітелію шлунку можна прогнозувати ризик СБ. Та за перевищення 27% ($Se=59,6\%$, $Sr=65,1\%$), які визначено, як оптимальний поріг відсічення,

провести комплексне обстеження стравоходу із використанням додаткових методів візуалізації для виявлення кишкової метаплазії епітелію.

У таблиці 7.1 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 зумовлений 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 чинниками ризику розвитку СБ є чоловіча стать та вік старше 60 років, тобто ця група жінок до 60 років не включалась у групу ризику. Хоча за результатами дослідження в них ризик розвитку СБ навіть вище, ніж у чоловіків старше 60 років за умови відсутності кишкової метаплазії у шлунку. А за наявності *H. pylori* у чоловіка старше 60 років та відсутності кишкової метаплазії епітелію шлунку ризик СБ 23,7% (див. табл. 7.1), що нижче порогу відсічення та не потребує підвищеної настороженості і проведення додаткових обстежень. Отже, дослідження зв'язків СБ із передраковими станами шлунку дало змогу виявити групу пацієнтів жінок до 60 років, які мають високий рівень ризику СБ 41,8%, та групу чоловіків старше 60 років, які мають низький рівень ризику СБ 23,7% (чутливість методу Se 59,6%, специфічність методу Sp 65,1%, поріг відсічення 0,27), залежно від виявлення в них кишкової метаплазії епітелію шлунку та інфікованості *H. pylori*. Ці результати уточнюють дані літератури про фактори ризику розвитку СБ: чоловічу стать та вік старше 60 років.

Отже, дослідження проведено у випадкових вибірках 7396 та 2660 пацієнтів двох медичних установ із порівнянням результатів, досліджено зміни слизової стравоходу в 168 померлих осіб. Виявлено вищий рівень поширеності СБ в досліджуваній вибірці пацієнтів, яким проведено

комплексне ендоскопічне обстеження, 275‰ (95% ДІ 265-285‰), порівнюючи з даними літератури. Рівень діагностики СБ залежить від вибору методик ендоскопічного обстеження, рівень діагностики дисплазії в метаплазованому епітелії відрізнявся незначуще. Оцінено зв'язок шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу з передраковими станами шлунку: інфікуванням *H. pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію слизової шлунку. Це дозволило уточнити групи пацієнтів, які мають підвищений ризик СБ, 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 у 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) у порівнянні з пацієнтами 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fock K. M., Talley N., Goh K. L., et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett`s oesophagus. *Gut*. 2016. No9. P. 1402–1415. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715
2. Tytgat G.N.J., Niwa H. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction Paris, France, December 11–12 2004. *Endoscopy*. 2005. No 9. P. 879–920. DOI: 10.1055/s-2005-870305.
3. Bandla S., Peters J. H., Ruff D., et al. Comparison of Cancer-Associated Genetic Abnormalities in Columnar-Lined Esophagus Tissues With and Without Goblet Cells. *Annals of Surgery*. 2014. No1. P. 72–80. DOI: 10.1097/sla.0000000000000424
4. Grady W. M., Yu M. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. No8. P. 2059–2069. DOI: 10.1007/s10620-018-5090-8
5. Stachler M. D., Taylor-Weiner A., Peng S., et al. Paired exome analysis of Barretts esophagus and adenocarcinoma. *Nature Genetics*. 2015. No9. P. 1047–1055. DOI: 10.1038/ng.3343
6. Li X., Paulson T. G., Galipeau P. C., Sanchez C. A., et al. Assessment of Esophageal Adenocarcinoma Risk Using Somatic Chromosome Alterations in Longitudinal Samples in Barretts Esophagus. *Cancer Prevention Research*. 2015. No 9. P. 845–856. DOI: 10.1158/1940-6207.capr-15-0130
7. Яковенко В.О., Курик О.Г. Стравохід Барретта. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2012. № 3. С. 17–22.
8. Терещенко Т.В., Курик О.Г., Яковенко В.О. Стравохід Барретта: сучасний стан проблеми. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2017. № 4 (60). С. 284–289.

9. Kountouras J., Polyzos S. A., Zeglinas C., et al. Helicobacter pylori – related metabolic syndrome as predictor of progression to esophageal carcinoma in a subpopulation-based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017. No 2. P. 462–463. DOI: 10.1016/j.gie.2016.07.017
10. Sonnenberg A., Turner K. O., Spechler S. J., et al. The influence of Helicobacter pylori on the ethnic distribution of Barrett's metaplasia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. No 2. P. 283–290. DOI:10.1111/apt.13854
11. Erőss B., Farkas N., Vincze Á., et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter*. 2018. No4. e12504. DOI: 10.1111/hel.12504
12. Chen C.-C., Hsu Y.-C., Lee C.-T., et al. Central Obesity and H. pylori Infection Influence Risk of Barrett's Esophagus in an Asian Population. *Plos One*. 2016. No 12. e0167815. DOI: 10.1371/journal.pone.0167815
13. 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
14. Takubo K., Vieth M., Aida J., et al. Histopathological diagnosis of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Digestive Endoscopy*. 2014. No 3. P. 322–330. DOI:10.1111/den.12160
15. Sami S. S., Dunagan K. T., Johnson M. L., et al. A Randomized Comparative Effectiveness Trial of Novel Endoscopic Techniques and Approaches for Barrett's Esophagus Screening in the Community. *American Journal of Gastroenterology*. 2015. No1. P. 148–158. DOI: 10.1038/ajg.2014.362
16. Subramaniam S., Kandiah K., Chedgy F., et al. The safety and efficacy of radiofrequency ablation following endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia. *Diseases of the Esophagus*. 2017. No 3. dox133. DOI: 10.1093/dote/dox133

17. Pech O. Hybrid argon plasma coagulation in patients with Barrett esophagus. *Gastroenterology&Hepatology*. 2017. No 10. P. 610–612.
18. Zhao Z., Pu Z., Yin Z., et al. Dietary fruit, vegetable, fat and red and processed meat intakes and Barrett's esophagus risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016. N 1. Article number: 27334. DOI: 10.1038/srep27334
19. Cumulative official updates to icd-10. *World Health Organization: веб - сайт*. URL: https://www.who.int/classifications/icd/updates/Official_WHO_updates_combined_1996_2012_Volume_1.pdf?ua=1 (дата звернення: 16.01.2016).
20. Johnston M. Barrett Esophagus. *Medscape: веб-сайт*. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/171002-overview> (дата звернення: 23.05.2019).
21. Golger D., Probst A., Helmut M. Barrett's esophagus: lessons from recent clinical trials. *Annals of Gastroenterology*. 2016. No4. P. 417–423. DOI: 10.20524/aog.2016.0070
22. The Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus*. 2016. No1. P. 1–36. DOI: 10.1007/s10388-016-0551-7
23. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G., Gerson L. B. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology*. 2016. No 1. P. 30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
24. Fitzgerald R. C., Pietro M. D., Ragnath K., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barretts oesophagus. *Gut*. 2013. No 1. P. 7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
25. Jankowski J., Bennett C., Jankowski J. A. Management of Barrett esophagus: a practical guide for clinicians based on the BADCAT and BoB CAT recommendations. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2015. No 10. P. 765–770. DOI: 10.20452/pamw.3119

26. Kim J., Bowlby R., Mungall A., et al.). Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017. No 7636. P. 169–175. DOI: 10.1038/nature20805

27. Masab M. Esophageal Cancer. Practice Essentials. *Medscape*: веб-сайт. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/277930-overview> (дата звернення: 12.12.2019).

28. Guidelines for clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus 11thedn. / The Japan Esophageal Society. Tokyo: Kanehara Co. Ltd, 2015.

29. Iwakiri K., Kinoshita Y., Habu Y., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *Journal of Gastroenterology*. 2016. No 8. P. 751–767. DOI: 10.1007/s00535-016-1227-8

30. Sierra-Arango F., Castaño D. M., Forero J. D., et al. A Randomized Placebo-Controlled N-of-1 Trial: The Effect of Proton Pump Inhibitor in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019. P. 1–9. DOI: 10.1155/2019/3926051

31. Крилова О.О., Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Демешкіна Л.В. Ефективність ендоскопічного дослідження з високою роздільною здатністю, збільшенням, хромоскопією та NBI в діагностиці патології слизової органів езофагогастродуоденальної зони у хворих із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. *Гастроентерологія*. 2015. № 3 (57). С. 18–33.

32. Ошмянська Н.Ю., Бабій С. О. Проліферативні процеси при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі та їх зв'язок із вмістом жовчних кислот у шлунковому соку. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 5(91). С. 61–69.

33. Watanabe N., Shimizu M., Kochi T., et al. Esophageal Carcinogenesis. *Open Journal of Pathology*. 2014. No 04. P. 151–170. DOI: 10.4236/ojpathology.2014.44021

34. Que J., Garman K. S., Souza R. F., Spechler S. J. Pathogenesis and Cells of Origin of Barretts Esophagus. *Gastroenterology*. 2019. No2. P. 349–364. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.072
35. Agoston A. T., Pham T. H., Odze R. D., et al. Columnar-Lined Esophagus Develops via Wound Repair in a Surgical Model of Reflux Esophagitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018. No 4. P. 389–404. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.06.007
36. Critchley-Thorne R. J., Duits L. C., Prichard J. W., et al. A Tissue Systems Pathology Assay for High-Risk Barrett`s Esophagus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016. No6. P. 958–968. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-15-1164
37. Jonge P.J.F.D., Blankenstein M. V., Grady W.M., Kuipers E. J. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut*. 2013. No 1. P. 191–202. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305490
38. Kuipers E. J., Spaander M. C. Natural History of Barrett's Esophagus. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. No8. P. 1997–2004. DOI: 10.1007/s10620-018-5161-x
39. Koop H., Fuchs K. H., Labenz J., et al S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology. AWMF register no. 021-013. *Z Gastroenterology*. 2014. No 52 (11). P. 1299-346
40. Runge T. M., Abrams J. A., Shaheen N. J. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015. No 2. P. 203–231. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.001
41. Shiota S., Singh S., Anshasi A., El-Serag H. B. Prevalence of Barrett's Esophagus in Asian Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. No 11. P. 1907–1918. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.050

42. Schneider A., Gottrand F., Bellaiche M., et al. Prevalence of Barrett Esophagus in Adolescents and Young Adults With Esophageal Atresia. *Annals of Surgery*. 2016. No 6. P. 1004–1008. DOI: 10.1097/sla.0000000000001540

43. Stuart J., Spechler M.D. Barrett's esophagus: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate*: веб-сайт. URL: <https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis> (дата звернення: 05.04.2019)

44. Mansour N. M., El-Serag H. B., Anandasabapathy S. Barrett's esophagus: best practices for treatment and post-treatment surveillance. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017. No 2. P. 75–87. DOI: 10.21037/acs.2017.03.05

45. Evans J., Early D., Fukami N. et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012. No 6. P.1087–1094. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.004

46. Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F., et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barretts Esophagus. *Gastroenterology*. 2011. No3. P. 1084–1091. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030

47. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G., Gerson L. B. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *American Journal of Gastroenterology*. 2016. No 1. P. 30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.3

48. Muthusamy V. R., Lightdale J. R., Acosta R. D., et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. No 6. P. 1305–1310. DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.021

49. Masab M. Esophageal Cancer. Guidelines. *Medscape*: веб-сайт. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/277930-guidelines> (дата звернення: 05.04.2019)

50. Курик О.Г., Коломоєць М.Ю. Хронічний гастрит: сучасні клініко-морфологічні уявлення (лекція). *Клінічна та профілактична медицина*. 2018. № 4. С. 85–98. DOI: 10.31612/2616-4868.1-4.2018.11.

51. Thosani N., Dayyeh B. K. A., Sharma P., et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE preservation and incorporation of valuable endoscopic innovations thresholds for adopting real-time imaging–assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett’s esophagus. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016. No 4. P. 684–698. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.007

52. Hagen C. E., Lauwers G. Y., Mino-Kenudson M. Barrett esophagus: Diagnostic challenges. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2014. No 2. P. 100–113. DOI: 10.1053/j.semdp.2014.02.005

53. Boerwinkel D. F., Swager A.-F., Curvers W. L., Bergman J. J. The Clinical Consequences of Advanced Imaging Techniques in Barretts Esophagus. *Gastroenterology*. 2014. No3. P. 622–629 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.007

54. Anders M., Lucks Y., El-Masry M. A., et al. Subsquamous Extension of Intestinal Metaplasia Is Detected in 98% of Cases of Neoplastic Barretts Esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014. No 3. P. 405–410. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.013

55. Khandwalla H. E., Graham D. Y., Kramer J. R., et al. Barrett’s Esophagus Suspected at Endoscopy but No Specialized Intestinal Metaplasia on Biopsy, What’s Next? *American Journal of Gastroenterology*. 2014. No 2. P. 178–182. DOI: 10.1038/ajg.2013.408

56. Herrero L. A., Curvers W., Vilsteren F. V., et al. Validation of the Prague C&M classification of Barretts esophagus in clinical practice. *Endoscopy*. 2013. No 11. P. 876–882. DOI: 10.1055/s-0033-1344952

57. Kuryk O., Yakovenko V., Solovyova G., Korendovych I. Types of metaplastic changes and frequency of dysplasia of esophageal mucosa in patients with Barrett’s esophagus. *Virchows Arch*. 2014. Suppl 1. P. 136–137. DOI: 10.1007/s00428-014-1618-2

58. Терещенко Т.В., Курик О.Г. Морфологічна діагностика стравоходу барретта при скринінговому ендоскопічному дослідженні. *Art of Medicine*. 2018. № 7. С. 140–144.
59. Курик О.Г., Соловійова Г.А., Яковенко В.О. Морфологія гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 2010 № 2. С. 27–32.
60. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А., Мовтаева П.Р. (). Патологическая анатомия пищевода Барретта. *Архив патологии*. 2011. № 3. С. 21–26.
61. Salemm M., Villanacci V., Cengia G., et al. Intestinal metaplasia in Barretts oesophagus: An essential factor to predict the risk of dysplasia and cancer development. *Digestive and Liver Disease*. 2016. No 2. P. 144–147. DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.021
62. Grin A., Streutker C. J. Histopathology in Barrett Esophagus and Barrett Esophagus-Related Dysplasia. *Clinical Endoscopy*. 2014. No 1. P. 31–39. DOI: 10.5946/ce.2014.47.1.31
63. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. No 6. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
64. Watanabe N., Shimizu M., Kochi T., et al. Esophageal Carcinogenesis. *Open Journal of Pathology*. 2014. No 04. P. 151–170. DOI: 10.4236/ojpathology.2014.44021
65. ЗН стравоходу. (2019). В д.м.н. О. О. Колеснік (Гол. ред.), *Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20. Рак в Україні. 2017-2018* (с. 24–25). Національний інститут раку.
66. Fitzgerald R. C., Pietro M. D., Ragunath K., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barretts oesophagus. *Gut*. 2014. No 1. P. 7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372

67. Raman R., Deorah S., Mcdowell B. D., et al. Changing incidence of esophageal cancer among white women: analysis of SEER data (1992–2010). *Współczesna Onkologia*. 2015. No 4. P. 338–340. DOI: 10.5114/wo.2015.54390
68. Cancer of the Esophagus - Cancer Stat Facts. *National Cancer Institute*: веб-сайт. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html> (дата звернення: 14.10.2019)
69. Holmberg D., Ness-Jensen E., Mattsson F., et al. Risk of oesophageal adenocarcinoma in individuals with Barrett's oesophagus. *European Journal of Cancer*. 2017. P. 41–46. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.037
70. Liu S., Dai J. Y., Yao L., et al. Esophageal Adenocarcinoma and Its Rare Association with Barrett's Esophagus in Henan, China. *PLoS ONE*. 2014. No 10. e110348. DOI: 10.1371/journal.pone.0110348
71. Moole H., Patel J., Ahmed Z., et al. Progression from low-grade dysplasia to malignancy in patients with Barretts esophagus diagnosed by two or more pathologists. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. No 39. P. 8831–8843. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8831
72. Bhat S. K., Mcmanus D. T., Coleman H. G., et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study. *Gut*. 2014. No1. P. 20–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305506
73. Thrift A. P. Determination of risk for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2016. No4. P. 319–324. DOI: 10.1097/mog.0000000000000274
74. Kestens C., Leenders M., Offerhaus G., et al. Risk of neoplastic progression in Barrett's esophagus diagnosed as indefinite for dysplasia: a nationwide cohort study. *Endoscopy*. 2014. No 05. P. 409–414. DOI: 10.1055/s-0034-1391091
75. Ma M., Shroff S., Feldman M., et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia. *Diseases of the Esophagus*. 2017. No3. P. 1–5. DOI: 10.1093/dote/dow025

76. Halland M. Katzka D., Iyer P. Recent developments in pathogenesis, diagnosis and therapy of Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. No 21. P. 6479–6490. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6479
77. Verbeek R. E., Leenders M., Kate F. J. W. T., et al. Surveillance of Barrett's Esophagus and Mortality from Esophageal Adenocarcinoma: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2014. No8. P. 1215–1222. DOI: 10.1038/ajg.2014.156
78. Bar N., Schwartz N., Nissim M., et al. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia is associated with non-esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. No 39. P. 4472–4481. DOI: 10.3748/wjg.v24.i39.4472
79. Pines G., Dickman R., Niv Y., et al. Extraesophageal Malignancies Among Patients With Barrett Esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014. No1. e8 - e11. DOI: 10.1097/mcg.0b013e31828bf26f
80. Erichsen R., Horvath-Puho E., Lund J. L., et al. Mortality and cardiovascular diseases risk in patients with Barrett's oesophagus: a population-based nationwide cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. No 7. P. 973–982. DOI: 10.1111/apt.13962
81. Krishnamoorthi R., Singh S., Ragunathan K., et al. Risk of recurrence of Barrett's esophagus after successful endoscopic therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016. No 6. P. 1090–1106. DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.009
82. Drahos J., Ricker W., Parsons R., et al. Metabolic Syndrome Increases Risk of Barrett Esophagus in the Absence of Gastroesophageal Reflux. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015. No 4. P. 282–288. DOI: 10.1097/mcg.0000000000000119
83. Singh, P. P., Singh, S., Garg, et al. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2014. No 3. P. 11–11. DOI: 10.1200/jco.2014.32.3_suppl.11

84. Masclee G. M. C., Coloma P. M., Spaander M. C. W., et al. NSAIDs, statins, low-dose aspirin and PPIs, and the risk of oesophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2015. No1. e006640. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006640

85. Spechler, S. J. Does Barretts Esophagus Regress after Surgery (or Proton Pump Inhibitors)? *Digestive Diseases*. 2014. No 1-2. P. 156–163. DOI: 10.1159/000357184

86. Rayner C., Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chirurgica*. 2016. No 3. P. 180–91.

87. Brooks M. Ablation beats surveillance for Barrett esophagus and low-grade dysplasia. *Medscape: веб-сайт*. URL: <https://medscape.com/viewarticle/822629> (дата звернення: 05.09.2019)

88. Phoa K. N., Vilsteren F. G. I. V., Weusten B. L. A. M., et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: A randomized clinical trial. *Jama*. 2014. No12. P. 1209–1217. DOI: 10.1001/jama.2014.2511

89. Agoston A. T., Strauss A. C., Dulai P. S., et al. Predictors of treatment failure after radiofrequency ablation for intramucosal adenocarcinoma in Barrett esophagus: A multi-institutional retrospective cohort study. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2016. No 4. P. 554–562. DOI: 10.1097/pas.0000000000000566

90. Nayna L., Emma W., Vani K. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2016. No 4. P. 294–301. DOI: 10.1097/mog.0000000000000277

91. Mönkemüller K. Radiofrequency ablation for Barrett esophagus with confirmed low-grade dysplasia. *Jama*. 2014. No 12. P. 1205–1206. DOI: 10.1001/jama.2014.2512

92. Chettouh H., Mowforth O., Galeano-Dalmau N., et al. Methylation panel is a diagnostic biomarker for Barrett's oesophagus in endoscopic biopsies and non-

endoscopic cytology specimens. *Gut*. 2017. No 11. P. 1942–1949. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314026

93. Garcia J. M., Splenser A. E., Kramer J., et al. Circulating Inflammatory Cytokines and Adipokines Are Associated With Increased Risk of Barretts Esophagus: A Case–Control Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014. No 2. P. 229–238. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.038

94. Yu M., Oleary R. M., Kaz A. M., et al. Methylated B3GAT2 and ZNF793 Are Potential Detection Biomarkers for Barretts Esophagus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2015. No 12. P. 1890–1897. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-15-0370

95. Degiovani M., Ribas C. A. P. M., Czeczko N. G., et al. Is There A Relation Between Helybacter Pylori And Intestinal Metaplasia In Short Column Epitelization Up To 10 Mm In The Distal Esophagus? *ABCD. Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2019. No 4. e1480. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1480

96. Chen Y.-H., Yu H.-C., Lin K.-H., et al. Prevalence and risk factors for Barrett’s esophagus in Taiwan. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. No 25. P. 3231–3241. DOI: 10.3748/wjg.v25.i25.3231

97. Schoofs, N., Bisschops R., Prenen H. Progression of Barrett’s esophagus toward esophageal adenocarcinoma: an overview. *Annals of Gastroenterology*. 2017. No 1. P. 1–6. DOI: 10.20524/aog.2016.0091

98. Krishnamoorthi R., Singh S., Ragunathan K., et al. Factors Associated With Progression of Barrett’s Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. No7. P. 1046–1055. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.044

99. Ireland C. J., Thompson S. K., Laws T. A., Esterman A. Risk factors for Barrett’s esophagus: a scoping review. *Cancer Causes & Control*. 2016. No 3. P. 301–323. DOI: 10.1007/s10552-015-0710-5

100. Drahos J., Ricker W., Pfeiffer R., Cook, M. Metabolic syndrome and risk of esophageal adenocarcinoma in elderly patients in the United States: An analysis of SEER-Medicare data. *Cancer*. 2016. No 4. P. 657–665. DOI: 10.1002/cncr.303
101. Zhao Z., Pu Z., Yin Z., et al. Dietary fruit, vegetable, fat and red and processed meat intakes and Barrett's esophagus risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016. No 1. DOI: 10.1038/srep27334
102. Thrift A. P., Cook M. B., Vaughan T. L., et al. Alcohol and the Risk of Barrett's Esophagus: A Pooled Analysis from the International BEACON Consortium. *American Journal of Gastroenterology*. 2014. No 10. P. 1586–1594. DOI: 10.1038/ajg.2014.206
103. Lou Z., Xing H., Li D. Alcohol Consumption and the Neoplastic Progression in Barretts Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014. No 10. e105612. DOI: 10.1371/journal.pone.0105612
104. Gao H., Li L., Zhang C., et al. Systematic Review with Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori Infection with Esophageal Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019. 2019. P. 1–17. DOI: 10.1155/2019/1953497
105. Alkaddour A., Palacio C., Vega K. J. Risk of histologic Barrett's esophagus between African Americans and non-Hispanic whites: A meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. 2018. No 1. P. 22–28. DOI: 10.1177/2050640617707862
106. Fischbach L. A., Graham D. Y., Kramer J. R., et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2014. No 3. P. 357–368. DOI:10.1038/ajg.2013.443
107. Tomasello G., Giordano F., Mazzola M. et al. Helicobacter pylori and Barrett's esophagus: a protective factor or a real cause? *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2017. No 1. P. 9–15.

108. Holleczech B., Schöttker B., Brenner H.. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019. No 10. P. 2773–2783 DOI: 10.1002/ijc.32610

109. Rubenstein J. H., Inadomi J. M., Scheiman J., et al. Association Between Helicobacter pylori and Barretts Esophagus, Erosive Esophagitis, and Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014. No 2. P. 239–245. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029

110. Kountouras J., Doulberis M., Papaefthymiou, A., Polyzos S. A., et al. A perspective on risk factors for esophageal adenocarcinoma: emphasis on Helicobacter pylori infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019. No 1. P. 12–17. DOI: 10.1111/nyas.14168

111. Molaei M. Ehtiati, A., Mashayekhi R., et al. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2016. No 1. P. 25–29.

112. Haematoxylin Eosin (H&E) staining. *Protocols online*: веб-сайт. URL: <https://www.protocolsonline.com/histology/dyes-and-stains/haematoxylin-eosin-he-staining/> (дата звернення: 12.12.2019).

113. Arachchi P. S., Weerasekera M. M., Seneviratne B., et al. Imprint cytology: a useful screening test for diagnosis of Helicobacter pylori in resource poor settings. *BMC Research Notes*. 2018. No 1. 481. DOI: 10.1186/s13104-018-3592-2

114. Крилова О.О., Мосійчук Л.М., Кушніренко І.В., Демешкіна Л.В. Ефективність ендоскопічного дослідження з високою роздільною здатністю, збільшенням, хромоскопією та NBI в діагностиці патології слизової органів езофагогастроудоденальної зони у хворих із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. *Гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 18–33.

115. Яковенко В.О., Курик О.Г. Стравохід барретта. *Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії*. 2012. №3. С. 17–22.

116. Li L. T., Jiang G., Chen Q., Zheng J. N. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2014. №3. С. 1566–1572. DOI: 10.3892/mmr.2014.2914
117. Levine D. S., Haggitt R. C., Blount P. L. et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993. No1. P. 40–50. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90008-z
118. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019. No04.P.365-388. DOI: 10.1055/a-0859-1883
119. Курик О. Г., Коломоець 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
120. Курик О. Г., Коломоець М. Ю., Яковенко В. О., Ткаченко Р. П., Терещенко Т. В. Клініко-морфологічна діагностика метапластичних і неопластичних змін у пацієнтів зі стравоходом Барретта. *Клінічна та профілактична медицина*. 2018. № 4. С. 25–32. DOI: 10.31612/2616-4868.1-4.2018.04
121. Курик О.Г., Соловйова Г.А., Яковенко В.О. Морфологія гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 2 (52). С. 27-32.
122. 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.

123. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. / Ю.Е Лях и др. Д.: Папакица Е.К., 2006.

124. Гржибовский А.М., Унгуряну Т.Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. 293 с.

125. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008. № 6. С. 20–68.

126. Петри А. Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Москва: Гэотар-Мед, 2003. 144 с.

127. Наследов А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных. Санкт-Петербург: Издательский дом «Питер», 2011. С. 321.

128. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие. Санкт-Петербург: Фолиант, 2006. 432 с.

129. Peacock J.L., Peacock P.J. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press, 2011. 517 p.

130. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. Москва: Финансы и статистика, 2007. 798 с.

131. С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. Том 8, № 4, 2016.

132. Аналіз взаємозв'язку між досліджуваними параметрами статистичних сукупностей: методичні вказівки / уклад. В. А. Огнєв, А. М. Зінчук, І. А. Чухно. Харків: ХНМУ, 2018. 22 с.

133. Campbell M.J., Machin D., Walters S.J. Medical statistics: a textbook for the health sciences. John Wiley & Sons, Ltd., 2007. 331 p.

134. Bhat S. K., Mcmanus D. T., Coleman H. G., et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barretts oesophagus: a population-based study. *Gut*. 2014. No 1. P. 20–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305506
135. Dunbar K. B., & Spechler S. J. Controversies in Barrett Esophagus. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. No 7. P. 973–984. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.01.022
136. Duits L. C., Phoa K. N., Curvers W. L., et al. Barretts oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2014. No 5. P. 700–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307278
137. Пезешкиан Н. Психосоматика и позитивная психотерапія: практичне посібня. Москва: Медицина, 1996. 464 с.
138. Rubenstein J. H., Inadomi J. M., Scheiman J., et al. Association Between *Helicobacter pylori* and Barretts Esophagus, Erosive Esophagitis, and Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014. No 2. P. 239–245. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.029
139. Chan Y. H. Biostatistics 101: data presentation. *Singapore medical journal*. 2003. No 6. P. 280–285.
140. Жижин К С. Медичинська статистика: навчальне посібня. Ростов на Дону: Фенікс, 2007. 160 с.
141. Статистика населення України. *Населення України*: веб-сайт. URL: http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c.asp (дата звернення: 10.09.2019).
142. Курик О.Г., Коломоєць М.Ю., Яковенко В.О., Ткаченко Р.П., Баздирєв В.В., Терещенко Т.В. Морфологічна діагностика стравоходу Барретта: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 277-2018, вип. 2, Патологічна анатомія. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2018. 4 с.

143. 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.

144. 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.*

145. Терещенко Т.В. Стравохід Барретта: ендоскопічна і морфологічна діагностика. *Інновації в медицині : тези доп. 86-ої наук.-практ. конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 23-24 бер. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 134–135.*

146. Методика вивчення та оцінка показників загальної захворюваності. *Медичні статті:* веб-сайт. URL: <http://medstudia.com/medviva/amp/metodika-vivchennya-ta-otsinka-pokaznikov-zagalnoyi-zahvoryuvanosti/2> (дата звернення: 10.09.2018).

147. Методические указания для самостоятельной работы студентов при подготовке к практическому (семинарского) занятию и на занятии / Украинская медицинская стоматологическая академия. Полтава: 2020. 172 с.

148. Про Програму реформування державної статистики на період до 2002 року: постанова Кабінету Міністрів України від 27 червня 1998 р. № 971. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/971-98-%D0%BF#Text> (дата звернення: 10.09.2020).

149. Serha T.V., Kuryk O.G., Yakovenko V.O. Comparison of effectiveness of Barrets 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.

150. 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, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апреля 2018 г. Душанбе, Таджикистан, 2018. С. 301.

ДОДАТОК А

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар Медичної
 клініки «Інновація»
 П.Ю. Гриневич
 «25» _____ 2019р.

Акт впровадження інновації в практику роботи Медичної клініки «Інновація»

1. Назва пропозиції: Морфологічна діагностика стравоходу Барретта .
 2. Джерело інформації та вид інновації : Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, № 277-2018. Випуск 2 з проблеми «Патологічна анатомія». Укрмедпатентінформ МОЗ України, м. Київ, 2018.
 3. Автори інновації: Курик О.Г., Коломоєць М.Ю., Яковенко В.О., Ткаченко Р.П., Баздирєв В.В., Терещенко Т.В.
 4. Установи розробники: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Укрмедпатентінформ МОЗ України.
 5. Місце впровадження: Медична клініка «Інновація».
- Назва структурного підрозділу:** Патоморфологічна лабораторія.
6. Термін впровадження: січень - червень 2019 року
 7. Результати впровадження:
 - за даними авторів (розробників)
 Підвищення ефективності діагностики стравоходу Барретта з використанням сучасних підходів до морфологічної верифікації метапластичних та диспластичних змін в епітелії стравоходу
за результатами впровадження в структурному підрозділі клініки
 Збільшення кількості виявлених випадків стравоходу Барретта за рахунок використання сучасних підходів до морфологічної верифікації
 8. Ефективність впровадження: Підвищення ефективності діагностики стравоходу Барретта з використанням сучасного підходу до морфологічної верифікації метапластичних та диспластичних змін в епітелії стравоходу, що дає можливість визначити оптимальну тактику лікування пацієнтів.
 9. Зауваження, пропозиції: спосіб може бути застосовано в практиці патогістологічних, гастроентерологічних, ендоскопічних відділень лікувальних закладів.

Дата «25» _____ 2019 р.

Завідувач структурного підрозділу, к.м.н.

В.В. Баздирєв

Затверджую
заступник головного лікаря
ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
В. Безпрозвання
28.09.2020р.

Акт впровадження інновації в практику роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

1. Назва пропозиції: Морфологічна діагностика стравоходу Барретта
2. Джерело інформації та вид інновації: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, № 277-2018. Випуск 2 з проблеми «Патологічна анатомія». Укрмедпатентінформ МОЗ України, м. Київ, 2018.
3. Автори інновації: Курик О.Г., Коломосць М.Ю., Яковенко В.О., Ткаченко Р.П., Баздирєв В.В., Терещенко Т.В.
4. Установи розробники: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Укрмедпатентінформ МОЗ України.
5. Місце впровадження: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- Назва структурного підрозділу: відділення цитології і патоморфології КДЛ КДЦ ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
6. Термін впровадження: січень- червень 2020р. 7.

Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників)
Підвищення ефективності діагностики
стравоходу Барретта з використанням
сучасних підходів до
морфологічної верифікації

за результатами впровадження
в структурному підрозділі Центра
Збільшення кількості виявлених випадків
стравоходу Барретта та рахунок підвищення
ефективності діагностики цього захворювання
з використанням сучасних підходів до
морфологічної діагностики

Загальна кількість спостережень:

15

З позитивним результатом 10
З негативним результатом 3
З невизначеним результатом 2

8.Ефективність впровадження Підвищення ефективності діагностики стравоходу Барретта з використанням сучасного підходу до морфологічної верифікації метапластичних та диспластичних змін в епітелії стравоходу, що дає можливість визначити оптимальну тактику лікування пацієнтів.

9.Зауваження, пропозиції спосіб може бути застосовано в практиці патогістологічних, гастроентерологічних,ендоскопічних відділень лікувальних закладів

Дата 12 лютого 2020р.

Завідувач структурного підрозділу Л. Кравченко

Відповідальний за впровадження С.Руденко

«Затверджую»
 Заступник директора з наукової
 роботи ДНУ «НЦ ПКМ» ДУС
 д.мед.н., професор Ю. Яшенко
 « » 2020 р.

Акт впровадження інновації в навчальний процес

1. Назва пропозиції: Морфологічна діагностика стравоходу Барретта
2. Джерело інформації та вид інновації: Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, № 277-2018. Випуск 2 з проблеми «Патологічна анатомія». Укрмедпатентінформ МОЗ України, м. Київ, 2018.
3. Автори інновації: Курик О.Г., Коломоєць М.Ю., Яковенко В.О., Ткаченко Р.П., Баздирєв В.В., Терещенко Т.В.
4. Установи-розробники: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Укрмедпатентінформ МОЗ України
5. Назва наукової установи, у якій впроваджено: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- Назва структурних підрозділів: Центр підвищення кваліфікації лікарів, науковий відділ малоінвазивної хірургії
6. Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію: Цикл тематичного удосконалення «Візуальна, лабораторна та морфологічна діагностика передракових захворювань та раннього раку»
7. Контингент слухачів: лікарі терапевти, гастроентерологи, хірурги, патоморфологи
9. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.

Завідувач наукового відділу
малоінвазивної хірургії, д.мед.н.

 І.Бойко

Завідувач Центру підвищення
кваліфікації лікарів, к.мед.н.

 Т.Ласія

Дата: 22 06 2020 р.

ДОДАТОК Б

Інформаційний лист

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 277 - 2018

Випуск 2 з проблеми
«Патологічна анатомія»
Підстава: рецензія
Експерта МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
«НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.мед.н. КУРИК О.Г.,
д.мед.н. КОЛОМОЄЦЬ М. Ю.,
к.мед.н. ЯКОВЕНКО В.О.,
к.мед.н. ТКАЧЕНКО Р.П.,
к.мед.н. БАЗДІРСЬ В.В.,
ТЕРЕЩЕНКО Т.В.

м. Київ

**Суть
впровадження:**

запропоновано сучасний підхід до морфологічної діагностики стравоходу Барретта (СБ): 1) до СБ відносять як кишкову, так і шлункові типи метаплазії епітелія без обов'язкової морфологічної верифікації келихоподібних клітин в метапластичному епітелії; 2) типи шлункової метаплазії епітелію стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому до дисплазії; 3) саме наявність дисплазії і її ступінь визначають тактику лікування СБ.

Пропонується для впровадження в роботу патологоанатомічних та ендоскопічних відділень закладів охорони здоров'я для діагностики стравоходу Барретта.

Стравохід Баррета (СБ) як прояв і ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, на сьогоднішній день є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології. СБ характеризується метаплазією плоского епітелію стравоходу циліндричним (шлунковим або кишковим) з можливою подальшою неопластичною прогресією і розвитком аденокарциноми стравоходу.

З сучасних позицій розвиток СБ пов'язують не з проксимальною міграцією циліндричного епітелію з кардіального відділу шлунка, а з багатоетапним процесом порушення диференціювання стовбурових клітин багат шарового плоского незроговілого епітелію стравоходу, а також езофагеальних залоз під впливом гастроєзофагеального рефлюксу на фоні хронічного рефлюкс-езофагіту і певної генетичної схильності. Головними "кандидатами" на такі стовбурові клітини стають клітини базального шару багат шарового плоского епітелію і протоків підслизових езофагеальних залоз.

Основним методом діагностики СБ є ендоскопічне дослідження – фібро-, відеоезофагогастроскопія у білому світлі, у вузькополосному спектрі (NBI), збільшуюча ендоскопія, хромоендоскопія, а основним і об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічне заключення після вивчення біопатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих при ендоскопічному дослідженні. Забір матеріалу необхідно проводити прицільно з усіх підозрілих на метаплазію

ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії.

За гістологічною класифікацією виділяють три типи епітелія, що може заміщувати плаский епітелій стравоходу: кардіальний тип епітелію, що має фовеолярну поверхню з наявністю муцин-продукуючих клітин; фундальний, при якому окрім муцин-продукуючих клітин наявні специфічні головні і обкладочні клітини; циліндроклітинний – з муцин-продукуючими клітинами, що утворює ворсинчасті складки з включенням келихоподібних клітин – спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія – тип, найбільш схильний до малігнізації.

Не дивлячись на те, що в останні десятиліття СБ активно вивчається в світі, питання його визначення і діагностичні підходи постійно дискутуються, і хоча і не кардинально, але змінюються.

У 1990-х роках СБ визначали як заміщення слизової стравоходу шлунковим епітелієм з переміщенням зубчастої лінії догори відносно стравохідно-шлункового переходу більше 3 см. Діагностували СБ ендоскопічно, морфологічне підтвердження не вважали обов'язковим.

З кінця 1990-х до 2010 року діагноз СБ встановлювали при гістологічному дослідженні, але лише в тих випадках, коли мала місце спеціалізована кишкова метаплазія, незалежно від довжини сегмента метаплазії.

У 2010-2015 роках у зв'язку зі змінами тенденцій у світовій гастроентерології і світовій діагностиці, до СБ стали відносити обидва типи метаплазії слизової - кишкову і шлункову. Морфологічна верифікація келихоподібних клітин як ознака кишкової метаплазії більше не є обов'язковою складовою діагностики СБ.

На базі ДНУ "НПЦ ПКМ" ДУС і Медичного Центру «Універсальна клініка «Оберіг» проведено 2405 скринінг-ЕГДС гастроскопами Olympus Q160-Z, Olympus EVIS EXERA II, NBI, із збільшенням 115.

СБ був діагностований у 841 (36,8%) випадках (95% довірчий інтервал (ДІ) 36,02-39,76) з 2405 випадків проведених ЕФГДС (100%). Гістологічно - кардіальна метаплазія була виявлена у 48 (5,71%) пацієнтів з 841, фундальна метаплазія - в 136 (16,19%) випадках; спеціалізована кишкова метаплазія - у 625 (72,28%) змішана метаплазія - у 32 (3,80%) пацієнтів. У 32 (3,81%) випадках встановлений діагноз дисплазії високого і низького ступеня (95% ДІ 2,04-4,62). У 24 з 32 (75,0%) пацієнтів діагностована дисплазія низького ступеня, у 8

(25,0%) - дисплазія високого ступеня. Аденокарцинома виявлена у 3 (0,4%) пацієнтів (95% ДІ від 0,20-1,36).

До недавня лише кишковий тип метаплазії – спеціалізований циліндричний епітелій - був віднесений до облігатних передраків. Однак, в останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що типи шлункової метаплазії епітелію стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому до дисплазії і аденокарциноми стравоходу.

Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами слизової оболонки з подовженими ямками. Відмічається виражена проліферація клітин камбіального шару. На світловому рівні визначається слабка атипія епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Ядра виглядають витягнутими, поляризованими, розташованими базально. Має місце слабка або помірна мітотична активність. Разом з тим загальна архітектоніка епітелію не порушується. Багаторядне розташування клітин практично не зустрічається.

При дисплазії високого ступеня відзначаються більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичних співвідношень, висока мітотична активність з фігурами патологічних мітозів.

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку слизової оболонки.

На сьогоднішній день вважають, що саме наявність дисплазії і її ступінь визначають тактику лікування СБ.

За додатковою інформацією з даної проблеми звертатися до авторів листа: Курик О.Г., тел. 0978440367, Яковенко В.О., тел. 0503818130; ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, вул. Верхня 5, м. Київ, 01014.

Відповідальний за випуск: О. Мисницький

Підписано до друку 07.12.2018. Друк арк. 0,13. Обл.-вид. арк. 0,08. Тир. 112 прим.

Замовлення № 277. Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 04655, Київ, проспект Московський, 19 (4 поверх).

ДОДАТОК В
Відомості про апробацію дисертації

1. International Student Conference «Health and Social Sciences» (Riga, Latvia, 2017) – публікація тез.

2. IV международной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (г. Алматы, Казахстан, 2017) – публікація тез.

3. 86-ої наук.-практ. конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, Україна, 2017) – публікація тез.

4. XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел» «Медицинская наука: новые возможности» (г. Душанбе, Таджикистан, 2018) – публікація тез.

5. VIII Міжнародний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, Україна, 2019) – публікація тез, доповідь.

ДОДАТОК Д

НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати 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 із 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*).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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.*

**видання включено до наукометричної бази Web of Science

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).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

11. Курик О. Г., Коломоець М. Ю., Яковенко В. О., Ткаченко Р. П., Баздирев 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).*