

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ ТРАНСФОРМАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА

МОСКВА

Белова Г. В., Уткина О. С.

ФГБУ « Центр мозга и нейротехнологий» ФМБА,
Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

ПБ – приобретенное патологическое состояние, развивающееся в результате замещения разрушенного многослойного плоского эпителия нижней части пищевода цилиндроклеточным, в состав которого входят бокаловидные клетки и которое возникает как результат повторного действия повреждающих факторов на слизистую оболочку пищевода [1,2,3].

Доказано, что ПБ – динамическое состояние, регресс и прогрессирование заболевания возможны у одного и того же пациента на фоне длительного срока наблюдения [4].

Несмотря на большое число публикаций, остается неясным, является ли наличие кишечной метаплазии без дисплазии заслуживающим внимания фактом или только наличие дисплазии позволяет считать ПБ значимой патологией в плане канцерогенеза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм ведения пациентов с установленным диагнозом пищевод Барретта до появления тяжелых диспластических изменений слизистой оболочки пищевода в зависимости от выявления факторов трансформации эпителия, для предотвращения развития онкопроцесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе ММЦ БР города Москвы в период с 2013 по 2023 год. Исследование проводилось как ретроспективно, так и проспективно.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена поэтапно в соответствии с разработанным дизайном исследования (Рис. 1).

На I этапе был проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт всех пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ПБ, находящихся на лечении и динамическом наблюдении в ММЦ БР на момент начала исследования.

Для исследования были отобраны пациенты согласно следующим критериям.

Критерии включения в исследование

1. Пациенты с эндоскопическими критериями подъема сегмента зубчатой линии дистальной части пищевода.
2. Пациенты с морфологически подтвержденной цилиндроклеточной метаплазией (кардиальный эпителий, кишечная метаплазия с /без дисплазии) эпителия в сегменте ПБ.

Критерии не включения в исследование:

1. Пациенты с тяжелой коагулопатией.
2. Пациенты, постоянно принимающие антикоагулянты, при невозможности их отмены по жизненным показаниям.
3. Открепление от медицинского обслуживания в МО.



Рис. 1. Схема. Дизайн исследования

4. Тяжелое состояние пациента, не позволяющее перенести эндоскопическое исследование.
5. Беременность.

Диагноз ПБ ранее был установлен на основании эндоскопической картины (в соответствие с Пражскими критериями) и данных морфологического исследования биопсийного материала. В результате анализа было отобрано **122** пациента, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении, а также динамическом наблюдении в Многопрофильном медицинском центре Банка России с установленным диагнозом ПБ.

По результатам гистологического заключения пациенты были разделены на группы (Табл. 1):

Табл. 1. Распределение пациентов по группам исследования

Морфологические типы ПБ-группы исследования	Число
Кардиальная метаплазия	13
Тонкокишечная метаплазия – группа I	35
Тонкокишечная метаплазия + дисплазия низкой степени – группа Ia	8
Толстокишечная метаплазия – группа II	44
Толстокишечная метаплазия + дисплазия низкой степени – группа IIa	22
Всего:	122

Что касается особенностей исследования, то:

- в контрольную группу были отнесены только пациенты с кислотопродуцирующим кардиальным эпителием, не имеющим неопластического потенциала;
- в данном исследовании была выявлена только дисплазия низкой степени;
- при наличии смешанных форм морфологический диагноз был выставлен по преимущественному количеству типа клеток в препарате.

Среди пациентов было 63 (51,6%) мужчины и 59 (48,4%) женщин. Возрастной диапазон больных колебался от 23 до 90 лет, средний возраст составил $54,9 \pm 12,61$.

По времени наблюдения пациенты были распределены следующим образом (Табл. 2).

Табл. 2. Распределение пациентов по времени наблюдения

Годы наблюдения	Число пациентов%
1 год	6 (4,9%)
2 года	8 (6,55%)
3 года	8 (6,55%)
4 года	20 (16,4%)
5 лет	80 (65,6%)
Всего:	122 (100%)

Таким образом длительность наблюдения свидетельствует о достоверности приведенных данных.

В процессе исследования проводился **проспективный анализ показателей** у пациентов с установленным диагнозом ПБ.

Проспективный анализ включал:

1. Клинико-лабораторный анализ:

- клинические данные;
- данные лабораторного исследования;
- консультации специалистов: терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, онколога, хирурга, отоларинголога, дерматолога;
- определение наличия коморбидной патологии: МС, онкопатологии другой локализации, дерматопатологии.

2. Данные эндоскопического исследования в динамике.

3. Данные морфологического исследования биопсийного материала.

Сроки динамического наблюдения приведены ниже (Табл. 3).

Табл. 3. Сроки динамического наблюдения в исследуемых группах пациентов

Группы	Сроки динамического наблюдения
Кардиальная метаплазия	через 2 года
I и II группы	через 1 год
Ia и IIa группы	через 1, 3 и 6 месяцев (в дальнейшем через 1 год)

На II этапе был проведен сравнительный анализ в исследуемых группах пациентов.

С этой целью была разработана карта анализа данных, которая включала следующие пункты (Табл. 4):

Табл. 4. Карта анализа данных пациентов в исследуемых группах

№ п/п	Показатель
	Возрастной диапазон и гендерное распределение
	Клинические данные
	Данные эндоскопического исследования с морфологическим исследованием биопсийного материала
	Данные генетического исследования
	Наличие коморбидной патологии

На III этапе работы был проведен анализ результатов лечения в исследуемых группах пациентов с ПБ.

ПБ – это морфологический диагноз, поэтому забору биопсийного материала и доставке в лабораторию уделялось особое внимание.

По общепринятой методике производилась фиксация тонких срезов фрагментов на стекле.

Гистологические стекла окрашивались: гематоксилин – 2% эозин, альциановый синий pH 2,5, ШИК-реакция. Осмотр производился с увеличением $\times 5$; $\times 10$; $\times 20$; $\times 300$.

Для демонстрации кислых мукополисахаридов, что является основополагающим в интерпретации морфологического результата между тонко- и толстокишечной метаплазией, использовали готовый набор реактивов альцианового синего pH 2,5 (алциановый синий pH 2,5 по Моури, раствор тетрабората натрия и кармалюм Майера). Именно данные морфологического исследования являлись основопола-

гающими в определении типа метаплазии ПБ, определении группы исследования пациента, оценке результатов лечения – Рис. 2 а, б, в.

Иммуногистохимическая диагностика

С целью детализации морфологического диагноза и выявления факторов трансформации – предикторов канцерогенеза в исследуемых группах пациентов с ПБ были проведены иммуногистохимические исследования биопсийного материала: мутации генов P53, P63 и изменений маркера ядерной пролиферации Ki-67.

С этой целью были использованы реактивы, содержащие меченные антитела.

Антитело – белок, который связывается в тканях с антигенами, благодаря чему происходит видимая глазом реакция окрашивания. Если же антигенов нет, то реакция считается отрицательной. Для проведения метода исследования были использованы специальные иммуногистохимические стекла, по 3 на каждый парафиновый блок.

Фиксация материала из блока и заключение его на стекло проводилось аналогично стандартному морфологическому исследованию, стекла окрашивались гематоксилином – 2% эозином, а затем антителами P53, P63, Ki-67 и проявлялись реакциями хромогена.

Ki-67 – оценивался в процентах по отношению к метаплазированному эпителию, что позволило стандартизировать и объективно оценить результаты его исследования. Были использованы следующие критерии оценки:

1. < 10% – низкий уровень;
2. 10-20% – пограничный уровень;
3. > 20% – высокий.

P53 – ген, регулирующий клеточный цикл, не позволяет деление поврежденной клетке.

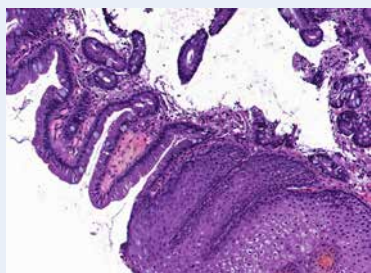


Рис. 2а. Пациент Б. Тонкокишечная метаплазия сегмента ПБ

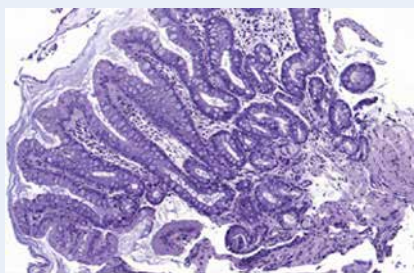


Рис. 2б. Пациент В. Толстокишечная метаплазия сегмента ПБ

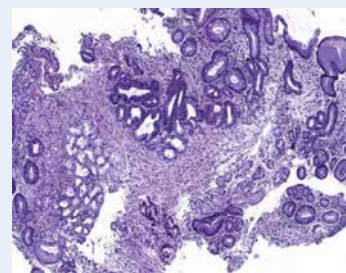


Рис. 2в. Пациент Е. Толстокишечная метаплазия с дисплазией низкой степени сегмента ПБ

Короткий период полужизни P53 делает его иммуногистохимическое обнаружение невозможным, но дефектный белок, его производное, может быть обнаружен. По данному событию можно судить о выраженности мутаций в биопсийном материале из определенного участка сегмента ПБ. Данный параметр оценивали в двоичной системе «есть экспрессия» (1) / «нет экспрессии» (0).

В работе был впервые изучен белок гена P63, ответственный за дифференцировку клеток. Данный параметр также оценивали в двоичной системе «есть экспрессия» (1) / «нет экспрессии» (0).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение и динамическое наблюдение пациентов ПБ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической Ассоциации [5].

Критериями выбора метода лечения были: результаты эндоскопического исследования, морфологического исследования биопсийного материала, включая иммуногистохимическое исследование, а также клинико-лабораторные данные.

Консервативная терапия

Консервативная терапия проводилась всем пациентам с ПБ строго по рекомендациям врачей-гастроэнтерологов и врачей-специалистов в зависимости от наличия коморбидной патологии.

Консервативная терапия ГЭРБ включала:

- антисекреторные препараты: ингибиторы протонной помпы (препаратами выбора являлись рабепразол или эзомепразол), а также H₂-блокаторы при наличии симптомов ночного «кислотного прорыва»;
- препараты урсодезоксихолевой кислоты при наличии дуоденогастроэзофагеального рефлюкса;
- прокинетики;
- цитопротекторы (малокс, гастал, альмагель, фосфолюгель).

Особое место в лечении занимал препарат Ребагит – препарат нового поколения. Действующее вещество ребамипид повышает содержание простагландина E₂ (PGE₂) в слизи желудка и PGE₂ и GI₂ в содержимом желудочного сока, за счет чего оказывает цитопротек-

торное действие на слизистую желудка. Простагландины способствуют активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, повышают содержание слизи на поверхности стенки желудка, способствует улучшению кровоснабжения слизистой желудка, активизируют ее барьерную функцию, активизирует щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую от гидроксильных радикалов и подавляют супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *Helicobacter pylori* (Hр). Назначение препарата было обусловлено наличием у 100% пациентов повреждения слизистой желудка.

Антихеликобактерная терапию (АГБТ) при наличии у пациентов гастрита, ассоциированного с Hр. Терапия проводилась в соответствии с оптимизированными эрадикационными протоколами: рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/ Флорентийского и Торонтского консенсусов. Схемы первой, второй и третьей линии подбирались индивидуально, с учетом результатов анализа на антибиотикорезистентность.

Терапия МС проводилась специалистами, с учетом клиники и значений показателей биохимического анализа крови. Лечение включало коррекцию абдоминального ожирения и фармакотерапию.

Коррекция массы тела – основа профилактики и лечения метаболического синдрома, предупреждение развития сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, нарушений работы органов пищеварения, развития инсулин-резистентности, нарушений липидного обмена [6,7,8] – имела основополагающее значение и основывалась на формировании нового пищевого поведения и физической нагрузке.

С этой целью использовались специальные низкокалорийные диеты с уменьшением потребления насыщенных жиров, увеличением сложных углеводов в сочетании с клетчаткой [7,8,9].

Физическая нагрузка назначалась врачами по лечебной физкультуре, с учетом противопоказаний и, согласно данным Американской диабетической ассоциации, включала постепенное достижение ≥ 150 минут физической активности в неделю, аэробные упражнения средней интенсивности (50-70% от максимальной

ной частоты сердечных сокращений) ≥ 3 раз в неделю (не более 2 дней подряд без упражнений), силовые тренировки ≥ 2 раз в неделю, сокращение времени сидячего образа жизни (< 90 минут).

Фармакотерапия МС проводилась врачом эндокринологом, была направлена на повышение восприимчивости тканей к инсулину, нормализацию обменных процессов и уменьшение уровня сахара в крови и включала:

- гипополипидемические препараты (статины – Розувастатин 5-10 мг 1 раз в день и фибраты – Фенофибрат по 2 капсулы 2 раза в день);
- препараты для снижения инсулинорезистентности – метформин дозировка в зависимости от уровня глюкозы;
- препараты, повышающие чувствительность к инсулину – сиофор, глюкофаж по 500-850 мг 2-3 раза в день во время приема пищи, витамины;
- препараты, нормализующие обмен веществ и артериальное давление: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента – каптоприл от 25 мг в сутки, эналаприл 0,01 г в день;
- антагонисты кальция – фелодипин 5 мг в сутки;
- ингибиторы всасывания жира – ксеникал по 120 мг в сутки во время приема пищи, орлистат по 120 мг 3 раза в день [9, 10].

Эндоскопическое внутрипросветное лечение

Учитывая морфологические особенности исследуемых групп пациентов с ПБ эндоскопическое внутрипросветное лечение проводилось только в группах Ia и IIa при наличии дисплазии низкой степени, некупирующейся в результате консервативного лечения в течение 1 месяца. Методом выбора являлась АПК.

Алгоритм ведения пациентов отражен в виде блок-схемы на Рисунке 3 и полностью соответствует заявленному дизайну исследования.

В работе было применено значимое количество методов диагностики и лечения, результаты которого дают в свою очередь большое число параметров, которые рассматриваются в динамике. В связи с этим необходимым является наличие инструмента для дальнейшей оценки проведенного лечения, анализа удач и неудач проведенной работы. Для сравнения результатов лечения групп пациентов с ПБ была применена разработанная в кли-



Рис. 3. Блок-схема. Алгоритм ведения пациентов с ПБ

нике шкала достижения целей (ШДЦ), которая предлагает схему оценки результатов проведенного лечения в исследуемых группах пациентов. Для этого были определены наиболее значимые показатели для исследуемой патологии и ожидаемые результаты. Впервые ШДЦ была предложена Киресюком и Шерманом в 1968 году и оптимизирована академиком РАМН Назаренко Г. И. в 2007 г. Основное преимущество этой шкалы по сравнению с другими заключается в том, что цели, их количество, веса и баллы определяются самими исследователями. ШДЦ может включать в себя множество индивидуальных целей и, что самое главное, содержит формулу для вычисления общего стандартного балла.

Процесс анализа целей включает:

1. Выбор целей (при возникновении в ходе лечения новых целей их можно добавить);
2. Взвешивание (ранжирование) целей – присвоения субъективного веса, который отражает значимость цели или же цели признаются равными;
3. Выбор временного интервала для последующего контроля.
4. Формулировку ожидаемых результатов. Наиболее вероятный результат, ожидаемый в случае эффективности лечения или вмешательства обозначен как «0». Оставшиеся уровни целей заполнены в графах возможных результатов: гораздо хуже, чем ожидалось (–2), несколько хуже, чем ожидалось (–1), несколько лучше, чем ожидалось (+1) и гораздо лучше, чем ожидалось (+2).
5. Контроль. На этом этапе производится оценка групп по суммарному уровню достижения целей после прохождения заранее определенного временного интервала.

Таким образом, комплексная ШДЦ преобразует полученные результаты в стандартизированный показатель, со средним значением 50 и стандартным отклонением 10. Если цели установлены правильно, то результаты превосходят или не оправдывают ожиданий примерно в равных пропорциях. Средний балл ШДЦ составляет 50. Общая оценка достижения цели, равная или выше 50 указывает на то, что пациент достиг или превысил уровень достижения целей. Значение ниже 50 соответственно указывает, что цели не были достигнуты. Адаптированная для нашего исследования ШДЦ представлена в Табл. 5.

- Преимуществами такой оценки являются:
- простое определение общего показателя достижения цели;
 - четкая сравнительная характеристика суммарной оценки достижения поставленных целей в исследуемых группах пациентов.

В дальнейшем статистическая обработка данных была произведена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «STATISTICA 13». Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение, среднеква-

дратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО
ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОГО
НАБЛЮДЕНИЯ

Статистический анализ результатов проведенного лечения и динамического наблюдения представлен в виде общего анализа и анализа заявленных факторов трансформации.

- Общий анализ результатов включал следующие показатели:
- распределение успешности лечения в соответствии результатами по ШДЦ;
 - выраженность клинических симптомов после лечения;
 - гендерные особенности;
 - возрастные особенности.

Анализ влияния факторов трансформации включал данные наличия коморбидных заболеваний и генетических нарушений на результаты лечения и их прогностическая значимость.

Табл. 5. Шкала достижения целей

Уровни достижения цели	Название целей			
Достижение целей и уровни	Суммарный показатель выраженности симптомов по анкете-опроснику GerdQ (баллы)	Нормализация эндоскопической картины по Савари-Миллер и LA классификациям	Нормализация морфологической картины в пищеводе	Удовлетворенность пациента результатами лечения
Наихудший результат терапии (-2)	12	Рефлюкс-эзофагит В и С (LA)	Сохраняется дисплазия цилиндрического эпителия	Не удовлетворен
Меньший успех терапии, чем ожидалось (-1)	10-11	Рефлюкс-эзофагит А (LA)	Сохраняется кишечная метаплазия	Не совсем удовлетворен
Ожидаемая степень успеха терапии (0)	9	Рефлюкс-эзофагит 1 степени (Савари-Миллер)	Произошла регрессия кишечной метаплазии в кардиальную	Удовлетворен
Большой, чем ожидалось успех терапии (+1)	7-8	Рефлюкс-эзофагит 0 степени (Савари-Миллер)	Произошла регрессия кишечной метаплазии в кардиальную и частично в плоский эпителий	Эффект от лечения превзошел мои ожидания
Наибольший ожидаемый успех терапии (+2)	6	Данных за рефлюкс-эзофагит нет	Произошла полная регрессия цилиндрической метаплазии в плоский эпителий	Я выздоровел

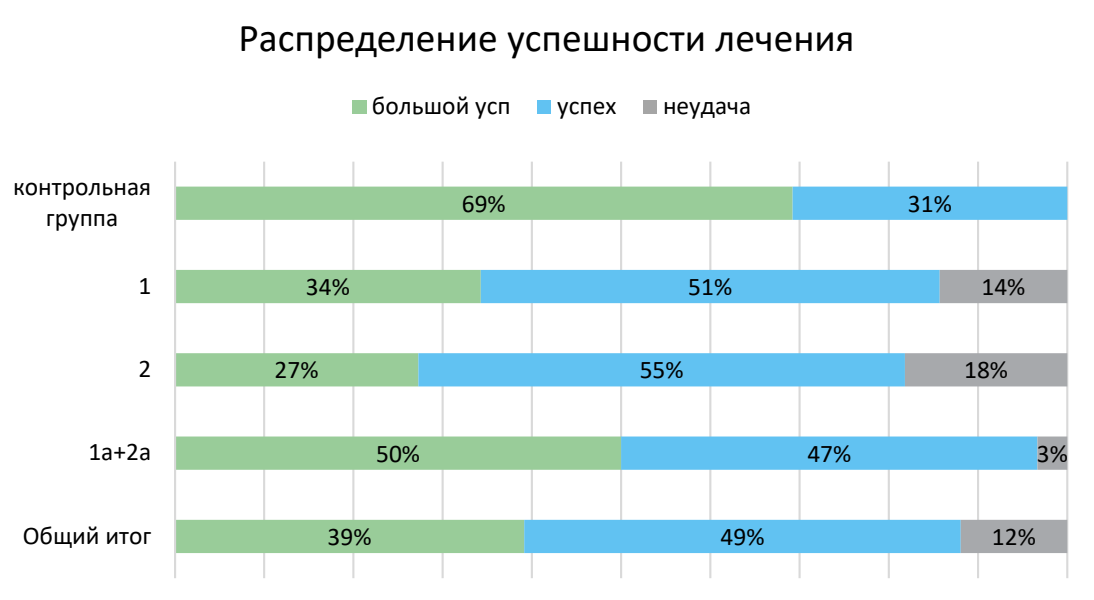


Рис. 4. Диаграмма. Распределение успешности лечения в соответствии результатами по ШДЦ

С целью оценки результатов лечения была введена следующая градация:

- **большой успех** – показатель ШДЦ больше 60;
- **успех** – показатель ШДЦ от 50 до 60;
- **неудача** – ШДЦ меньше 50 баллов.

Общий анализ

Распределение успешности лечения в соответствии результатами по группам по ШДЦ представлено на Рис. 4.

Анализ результатов позволил сделать заключение о высоких суммарных показателях по ШДЦ, отражающих успех в достижении поставленных целей лечения, 88% пациентов имели показатели > 50.

При этом четко видна дифференциация в течении заболевания у пациентов с ПБ с одинаковым морфологическим диагнозом, причем наибольшего успеха в лечении пациентов с ПБ, близкого к показателям в контрольной группе, удалось добиться в группах Ia и IIa, как в суммарных показателях по ШДЦ, так и в доле неудач.

Выраженность клинических симптомов после лечения

Показатели выраженности клинических симптомов после лечения представлены в Табл. 6.

Табл. 6. Соотношение выраженности клинических симптомов, суммарных показателей по ШДЦ и % неудач в лечении в исследуемых группах

Группы	Число пациентов	GerdQ	Суммарный показатель достижения цели по ШДЦ	% Неудач
Контрольная группа	13	6+0,6	69,3+7,3	0
I	35	7+0,8	59,1+8,6	14
II	44	8+0,2	57,7+8,5	18
Ia+ IIa	30	6,6+1,2	62,2+9,0	3

Согласно приведенным данным, наиболее низкие показатели по шкале GerdQ и ШДЦ и наиболее высокая доля неудач имели место во II группе, таким образом именно эти пациенты были не удовлетворены проведенным лечением. Доля удовлетворенности пациентов результатами лечения составил 82%.

Был проведен детальный анализ неудач в лечении по группам.

Анализ позволил сделать следующие выводы:

- наиболее часто эрозивные изменения слизистой сохранялись у пациентов во II группе;
- наиболее «тревожной» в плане прогрессирования заболевания также была II группа.

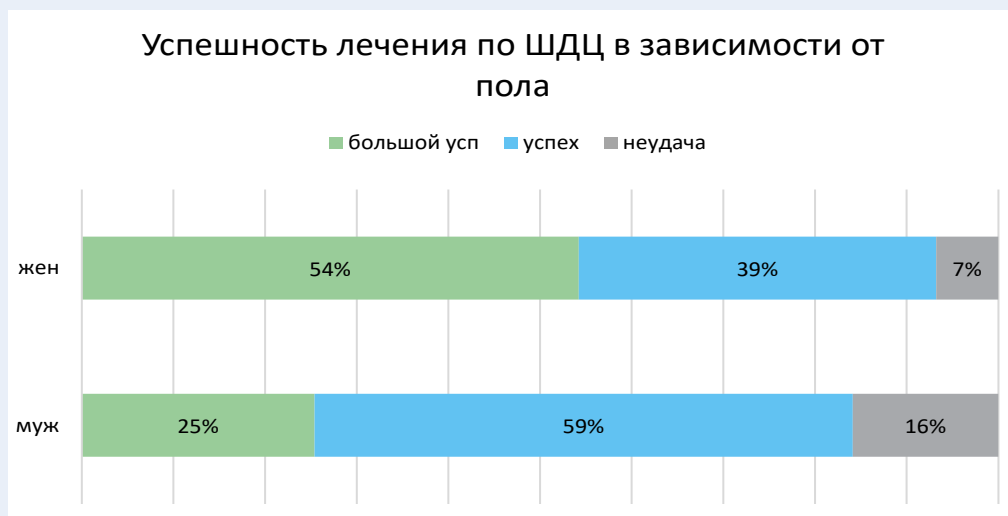


Рис. 5. Диаграмма. Успешность лечения по ШДЦ в зависимости от пола

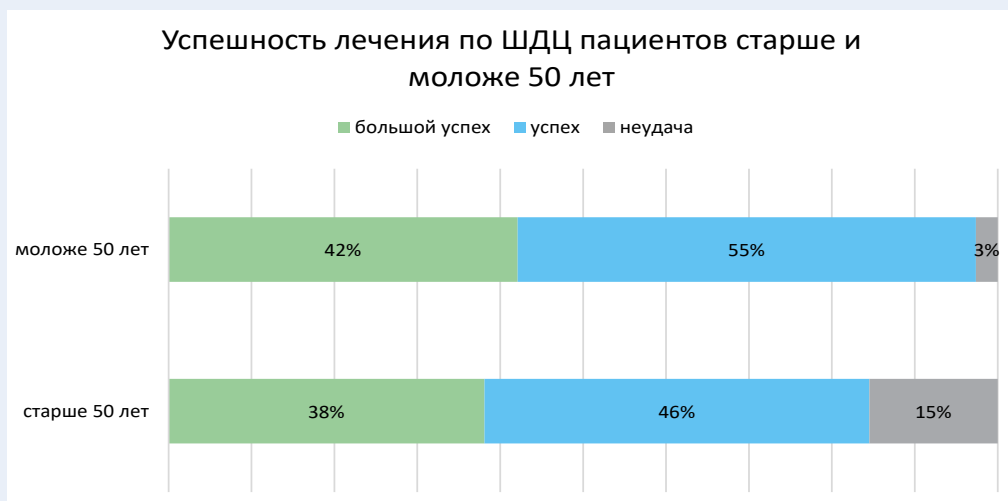


Рис. 6. Диаграмма. Успешность лечения по ШДЦ в зависимости от возраста

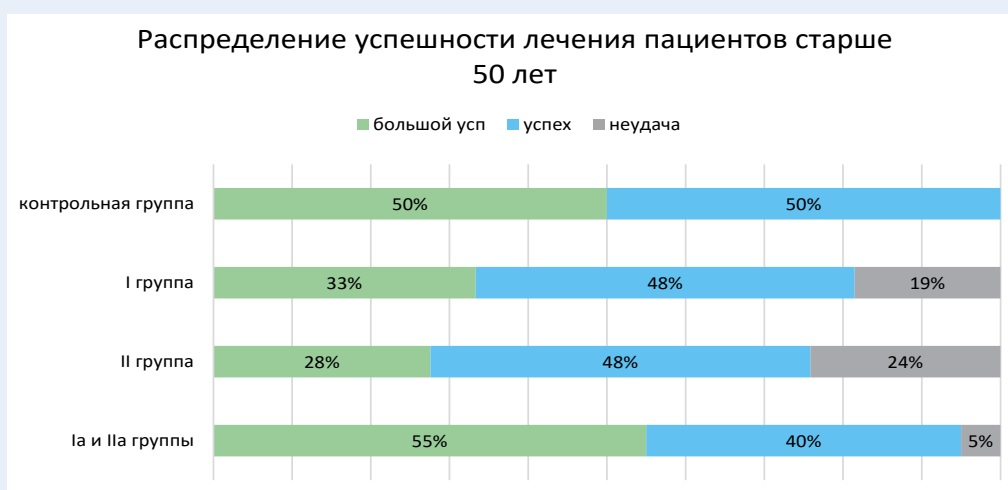


Рис. 7. Диаграмма. Распределение успешности лечения пациентов старше и моложе 50 лет

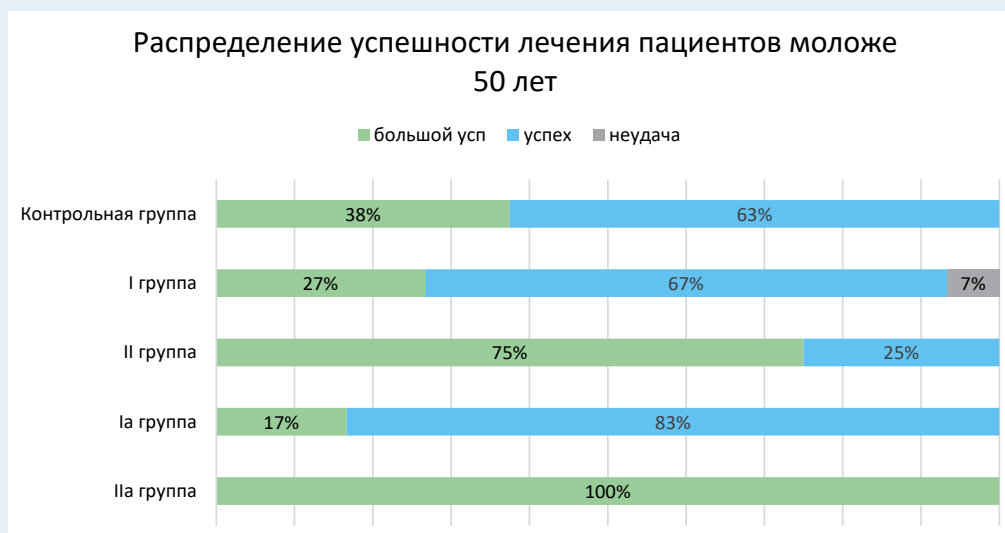


Рис. 8. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от МС

Это позволило признать, что именно пациенты II группы (без дисплазии эпителия) относятся к группе риска в плане возможных неудовлетворительных результатов лечения и возможности прогрессирования морфологических изменений.

При этом, наличие дисплазии низкой степени не повлияло на результат лечения. Из чего следует, что персонифицированный подход к пациенту, применение методов эндоскопического внутрипросветного лечения в сочетании с короткими сроками динамического наблюдения и коррекцией проводимого лечения позволили добиться успеха в лечении у 97% пациентов.

Гендерные особенности, согласно проведенному анализу, имеют статистически значимое влияние на течение заболевания: у женщин результаты лечения являются лучшими – 93% $\geq$ 50 баллов по ШДЦ по сравнению с 84% у мужчин ($p < 0,01$, тест χ^2 с помощью таблиц сопряженности) (Рис. 5).

Что касается *возрастных особенностей*, то в исследовании была продемонстрирована статистически значимая разница по показателям успешности лечения у пациентов старше и моложе 50 лет ($p < 0,05$, дисперсионный анализ, критерии попарного сравнения групп) (Рис. 6).

При этом отмечается значительная вариабельность в сочетании с более низкими результата-

ми лечения у пациентов старше 50 лет во всех группах (Рис. 7).

Анализ факторов трансформации (коморбидные состояния, генетические нарушения) на результаты лечения и их прогностическая значимость.

Коморбидные состояния

Наличие МС существенно снижало результаты лечения. При этом число неудач в лечении достигало 23% при наличии МС по сравнению с 6% при его отсутствии ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона) (Рис. 8).

Комментируя данный факт, можно предположить транссиндромальный характер коморбидности МС у пациентов с ПБ за счет тройного влияния патогенетических механизмов на течение заболевания (Рис. 9).

У женщин при наличии МС и проведении корректирующего лечения удавалось добиться успешных результатов $\geq$ 50 баллов в 81%, при его отсутствии в 100% ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона) (Рис. 10).

У мужчин при наличии МС и проведении корректирующего лечения удавалось добиться успешных результатов в 72%, при его отсутствии – в 89% ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона) (Рис. 11).

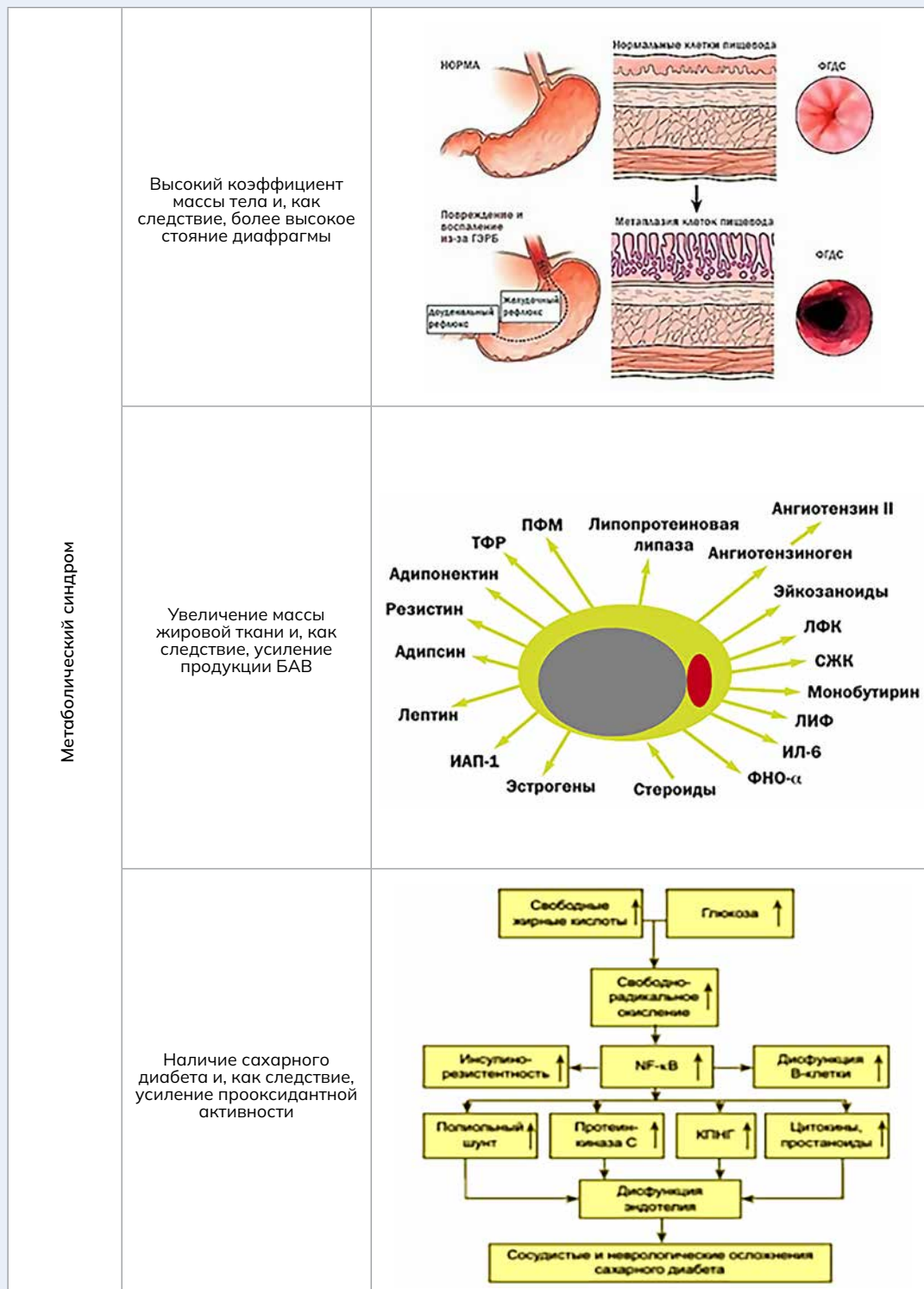


Рис. 9. Трансиндромальный характер коморбидности у пациентов с ПБ.

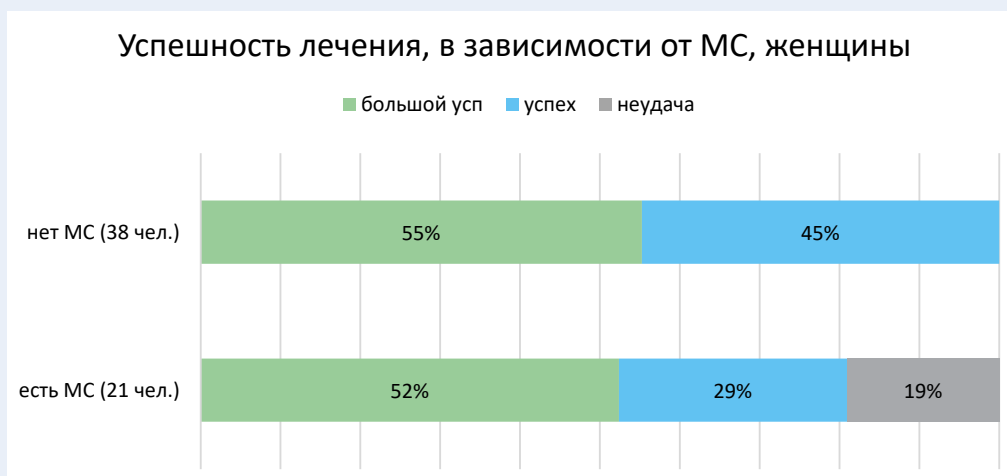


Рис. 10. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от МС у женщин

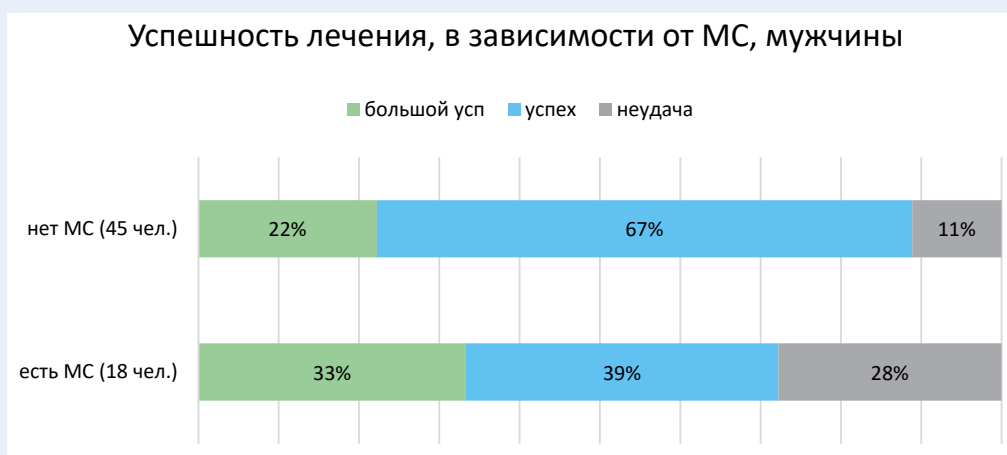


Рис.11. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от МС у мужчин

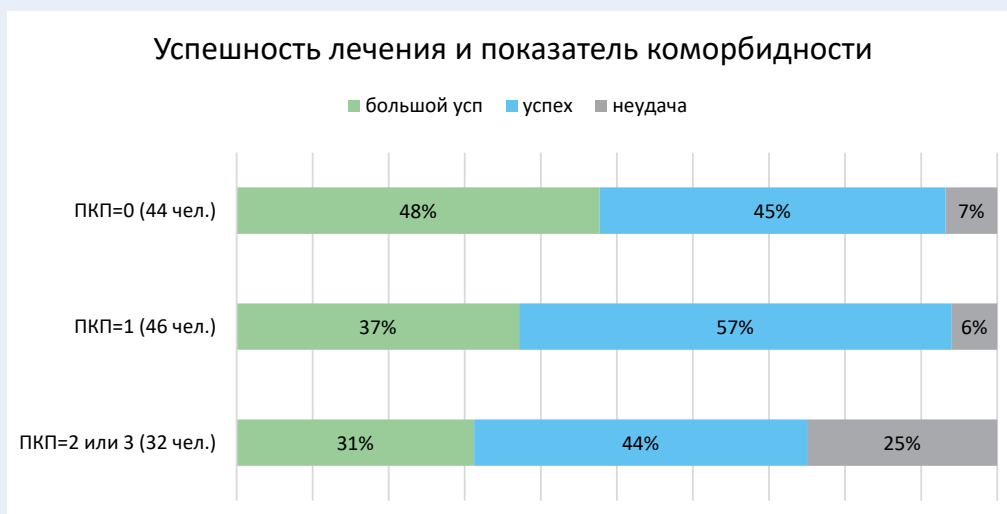


Рис. 12. Диаграмма. Успешность лечения и показатель коморбидности

Что касается ОП и ДП, то был дополнительно введён суммарный показатель коморбидных патологий:

ПКП=0, если у пациента коморбидных патологий не выявлено (44 чел.);

ПКП=1, если у пациента выявлена одна из коморбидных патологий (МС, ОП или ДП (46 чел.);

ПКП=2, если у пациента выявлены 2 коморбидных патологии (28 чел.);

ПКП=3, если у пациента выявлены 3 коморбидных патологии (4 чел.) (Рис. 12).

Суммарный показатель коморбидности является статистически значимым фактором при прогнозировании успешности лечения ($p < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона).

Следует отметить, что из 46 пациентов с ПКП=1 метаболический синдром выявлен у 13 чел., а из 32 пациентов с ПКП = 2 или 3 у 23 выявлен МС.

Это позволяет сделать вывод о том, что МС в сочетании с ОП и/или ДП приводит к уменьшению вероятности успешного лечения.

Генетические нарушения

В результате проведенной работы были получены инновационные данные, касающиеся влияния показателей P53 и P63, а также Ki-67 на результаты лечения пациентов с ПБ по ШДЦ (Рис. 13-15).

При отсутствии экспрессии генов P53 и P63 успеха в лечении удалось добиться в 95% и 90% соответственно, а также в том случае, когда имела место экспрессия обоих генов, то есть рост пролиферации и дифференци-

ровки клеток происходил параллельно. Влияние экспрессии P53 и P63 значительно влияет на успешность лечения ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат Пирсона).

При этом, повышение P53 при отсутствии экспрессии P63 демонстрировало наиболее низкие показатели в лечении.

В отношении Ki-67, проведенный анализ показал, что наименее успешные показатели были получены при высоких показателях пролиферативной активности Ki-67 в диапазоне 41-80 ($p < 0,01$, критерий хи-квадрат Пирсона).

Был проведен суммарный анализ неудач (результат по ШДЦ < 50) в лечении пациентов с ПБ по группам (Табл. 7).

Окончательный анализ результатов, включающий анализ неудач, позволил сделать следующие

ВЫВОДЫ

1. Течение заболевания и результаты различны у пациентов, относящихся к одной группе и имеющих одинаковый морфологический диагноз;
2. Наличие дисплазии легкой степени не влияет на результаты лечения, наибольшего успеха в лечении пациентов с пб, близкого к показателям в контрольной группе, удалось добиться в группах Ia и Iia, как в суммарных показателях по шдц, так и в доле неудач;
3. Наиболее низкие показатели по шкале GerdQ и шдц и наиболее высокая доля не-

Табл. 7. Суммарный анализ неудач в лечении пациентов с ПБ по группам

Группы	Число пациентов	Пол		Возраст >50 лет	МС	Экспрессия генов		Ki-67 41-80
		Ж	М			P53	P63	
I	5	3	2	7	3	2	2	1
II	8	1	7	5	5	8	4	8
Ia+IIa	1	0	1	1	1	1	1	0
Всего	14	4	10	13	9	11	7	9

Распределение успешности лечения в зависимости от экспрессии P53

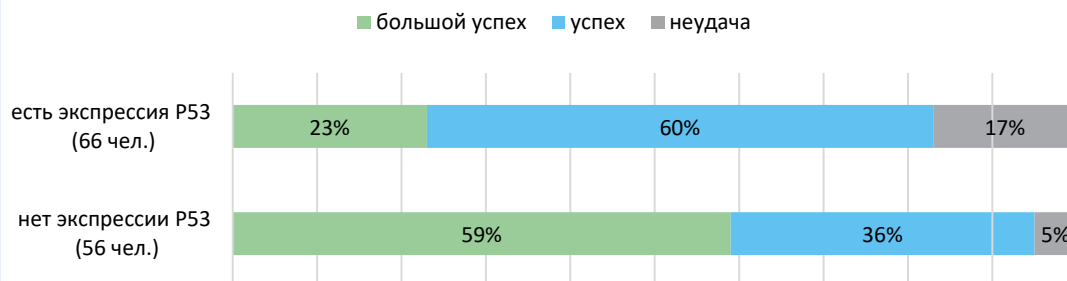


Рис. 13. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от наличия экспрессии P53

Распределение успешности лечения в зависимости от экспрессии P63

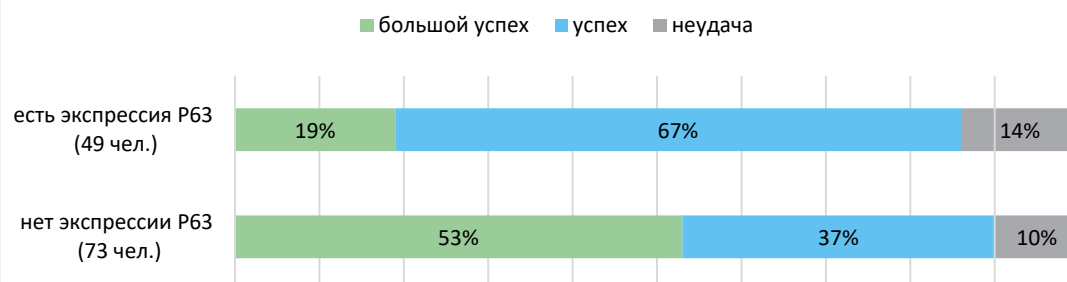


Рис. 14. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от наличия экспрессии P63

Распределение успешности лечения в зависимости от экспрессии Ki 67

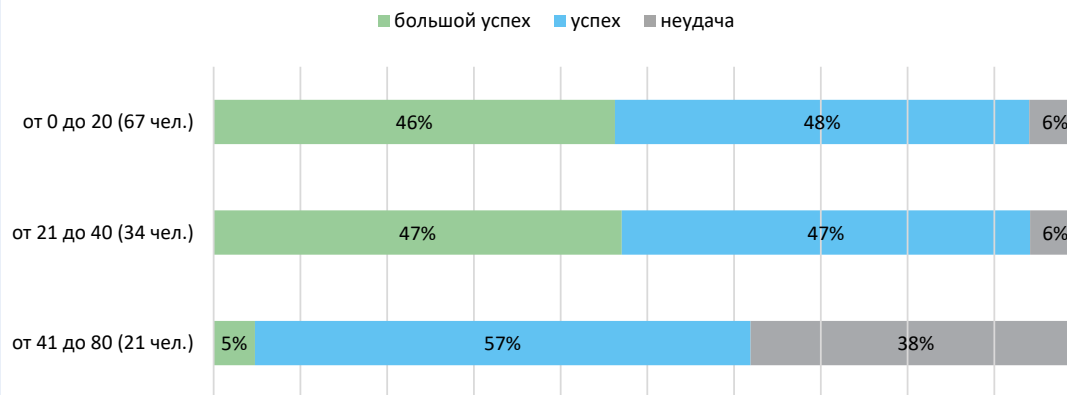


Рис. 15. Диаграмма. Успешность лечения в зависимости от наличия экспрессии Ki-67

- удач имели место во ii группе, из чего следует, что именно эти пациенты находятся в зоне риска неопластической трансформации цилиндрического эпителия;
4. Гендерные особенности имеют статистически значимое влияние на течение заболевания: у женщин результаты лечения являются лучшими 93% $\geq$ 50 баллов по ШДЦ по сравнению с 84% у мужчин ($p < 0,01$);
 5. Возрастные особенности имеют статистически значимое влияние на течение заболевания, т.К. Имеет место статистически значимая разница по показателям успешности лечения у пациентов моложе 50 лет ($p < 0,05$);
 6. Высокие результаты лечения пациентов по шдц > 50 баллов регистрируются у пациентов при отсутствии или одновременном росте экспрессии генов p53 и p63, а также ki-67 в диапазоне от 20 до 40% полученные данные статистически достоверны $p < 0,05$;
 7. Принятый алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения в исследуемых группах пациентов с пб, с учетом выявленных факторов неопластической трансформации цилиндрического эпителия, позволил достичь высоких суммарных показателей по ШДЦ, отражающих успех в достижении поставленных целей лечения, 92,6% пациентов имели показатели > 50 .

ЛИТЕРАТУРА

1. 1.Белова Г. В. Методологические аспекты диагностики, мониторинга и лечения пациентов с пищеводом Барретта.: Дис...докт.мед.наук // ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологии» М, – 2009. 240 с. 2.Годжелло Э.А., Галлингер Ю. А. Пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода и задачи современной гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001 – № 6, – С 71-75.
2. 3.Sharma P, Hawes RH, Bansal A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: A prospective, international, randomised controlled trial.// Gut. –2013. – Vol.62, P15-21.
3. 4.Зайратьянц О.В., Маев И. В., Смольяникова В. А. и соавторы. Патологическая анатомия пищевода Барретта // Архив патологии. – 2011 г. –№ 3. – С. 21-26.
4. 5. «Пищевод Барретта» Клинические рекомендации. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А, С и др. 2014, Москва.
5. 6.Ефремов Л.И., Комиссаренко И. А. Метаболический континум и полиморбидность в гериатрии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2014 г. –№ 6. – С 4-7.
6. 7. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтберга /М.: Медпресс-информ, 2007;223 с. 8.Метаболический синдром. Под ред. В. Фонсеки. Пер.с англ. – М.: «Практика», 2011. – 272 с. 9. Hoyo C, Cook M. B., Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the international BEACON consortium. // International journal of epidemiology. –2012. – Vol. 41, P. 1706-1718.
7. 10. Singh S., Sharma A. N., Murad M. H., et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. //Clin Gastroenterol Hepatol. –2013. – Vol. 11, P. 1399-1412.