

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [616.329+616.33]-007.17-072.1

ГИНЬКО
Татьяна Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРЕДРАКОВЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «ФОТОЛОН»**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Третьяк Станислав Иванович,**
доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Прохоров Александр Викторович,**
доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Лях Олег Михайлович,
кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии УЗ «1-я городская клиническая больница»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 28 мая 2013 г. в 15.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; E-mail: rector@bsmu.by (тел.: 2-72-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» _____ 2013 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук



А.С. Ластовка

SUMMARY

Ginko Tatyana Alexandrovna

Complex endoscopic diagnosis and treatment of the most often precancerous lesions of esophagus and stomach with Fotolon photosensitizer application

Keywords: Barrett esophagus, dysplasia, metaplasia, photodynamic therapy.

Investigation object: the analysis of endoscopic and morphologic conclusions, biopsies, video files of endoscopic images of patients suffering precancerous pathology of esophagus and stomach, photodynamic therapy results.

Research methods: virtual and native chromoscopy, endoscopic, histological, statistical.

Objective: investigating the techniques of developing complex chromoendoscopic diagnosis and treatment of patients suffering dysplasia mucous coat of stomach and Barrett esophagus with the application of photosensitizers directed to improving the quality and rising the longevity thereof.

Findings and novelty: there have been developed complex endoscopic techniques with the application of coloring agents and photosensibilizers making it possible to assess the stages and risks of neoplastic transformation based on the combination of uneven native chromoscopy with methylene blue, with video esophagogastroduodenoscopy in the modes of increasing and visualization within a narrow spectrum making it possible to conduct postprocessing of images with high diagnostic accuracy. There has been revealed the methylene blue ability to show exogenously induced low-intensive laser radiation fluorescence. The endoscopic photodynamic laser therapy with the application of Fotolon preparation is a high-efficiency technique to be applied for endoscopic treating patients suffering intraepithelial dysplasia of upper alimentary tract procuring a complete response in 96% of cases and a partial response in 4% of cases making it possible to attain 100% survivability of patients and 97% recurrence-free survivability when medical supervision period is equal to up to 36 months.

Application recommendations: in endoscopy, when treating patients suffering intraepithelial dysplasia of upper alimentary tract, resistant to drug treatment and diathermocoagulation, with high risk of developing intestinal cancer of upper alimentary tract.

Field of application: endoscopy, gastroenterology, surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления таких предраковых изменений верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), как дисплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ) и пищевод Барретта (ПБ), по данным ряда публикаций, составляет от 0,22% до 6% по популяции (Л.И. Аруин, 1998; Е.К. Баранская, 2002). Выявление аденокарциномы пищевода и желудка у пациентов, не наблюдавшихся ранее по поводу предраковой патологии, свидетельствует о том, что значительное количество случаев этих заболеваний остается не диагностированным и пятилетняя выживаемость этих пациентов крайне низка. Для дифференциальной диагностики дисплазии эпителия и раннего рака пищеварительного тракта предлагают использовать политопную биопсию, витальные красители, виртуальную хромоскопию, флуоресцентную эндоскопию, эндосонографию, оптическую когерентную и позитронно-эмиссионную томографию (А.В. Воробей, 2007). Повысить точность комплексной эндоскопической диагностики можно путем применения метиленового синего (МС) – красителя, обладающего одновременно несколькими механизмами действия и свойствами фотосенсибилизатора (ФС). Однако диагностическая чувствительность и специфичность хромоскопии с МС, в том числе сравнительная, в отношении всего спектра предраковой патологии еще не установлена. Это инициировало разработку комплексных уточняющих эндоскопических методик, исследование морфологических вариантов и этапов злокачественной трансформации (С.С. Пирогов, 2008). Положительное направление корреляционных взаимосвязей между атрофией, метаплазией и дисплазией требует дальнейших исследований (В.Т. Ивашкин, 2008). В 13–41% случаев после медикаментозного лечения и применения методик эндоскопической абляции фокусов дисплазии и метаплазии у пациентов в течение 24 месяцев происходит прогрессия дисплазии в рак. Применение аргоноплазменной коагуляции (АПК) и неодимового лазера в 58% случаев вызывает выраженную дисфагию, в 3–13% случаев – кровотечения и перфорации, у 28–55% пациентов формируются стриктуры, требующие дилатации (Г.В. Белова, 2008). Для этой категории пациентов наиболее рационально сочетание медикаментозной терапии, методик эндоскопической абляции и антирефлюксной хирургии (И.Н. Гришин, Г.П. Рычагов, 2008). Перспективным абляционным методом в комплексном лечении пациентов является фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на способности биологических объектов (раковые клетки, воспалительные ткани, микробы) накапливать красители –

фотосенсибилизаторы (Е.Ф. Странадко, 2000). ФДТ не вызывает повреждения здоровых тканей и каркасных коллагеновых структур, является уникальным щадящим методом эндоскопического лечения, характеризуется отсутствием тяжёлых местных, системных осложнений, возможностью повторения лечебной процедуры и применения у пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение (Ю.П. Истомин, 2003; П.Т. Петров, 2007). Преимуществом применения ФС в эндоскопии являются возможность сочетания в одной процедуре лечения и флуоресцентной диагностики раннего рака. К настоящему времени недостаточно изучены фотобиологическая активность красителей, их эффективные концентрации (А.Ф. Миронов, 2004). В связи с широкими перспективами использования хромокопии, ФДТ и диагностики предраковой патологии, исследование этих вопросов представляется весьма актуальным.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработка и усовершенствование способов диагностики и лечения больных с гепато-панкреато-билиарной патологией» № государственной регистрации ЦГА НИОКР 2008365 2-й кафедры хирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», в соответствии с решением Фармакологического комитета Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 4 от 29.04.2007) о проведении II фазы пострегистрационных клинических исследований лекарственного средства «Фотолон» в качестве средства для фотодинамической терапии дисплазии слизистой оболочки желудка и пищевода Барретта и на основании письма № 01-03-09/4274 от 19.05.2008 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Цель исследования: разработать методику комплексной хромоэндоскопической диагностики и лечения пациентов с предраковой патологией: дисплазией слизистой оболочки желудка и пищевода Барретта с использованием ФС, направленной на улучшение качества и увеличение продолжительности их жизни.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику стандартизированных морфологических показателей, выявленных у пациентов с предраковыми изменениями ВОПТ, в плане эпидемиологии и патоморфоза.

2. Провести отбор наиболее специфичных красителей и ФС, применяемых в эндоскопической диагностике предраковых изменений и ФДТ.

3. Провести сравнительную оценку рутинного эндоскопического исследования и комплексных уточняющих методик с применением нативной хромоскопии в сочетании с видеоэзофагогастроскопией в режимах высокой четкости и увеличения, исследования в узком спектре света.

4. Оценить с помощью хромоэндоскопии прогностические факторы канцерогенеза у пациентов с дисплазией ВОПТ в зависимости от фенотипа атрофии слизистой и от площади поражения.

5. Разработать протокол использования уточняющих эндоскопических методов с применением витальных красителей и ФС в диагностике и лечебной эндоскопии ВОПТ.

6. Определить показания для различных методов эндоскопической абляции в лечении пациентов при выявлении предраковых изменений: дисплазии эпителия СОЖ и пищевода Барретта.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – протоколы диагностических ФГДС и биопсийные карты 220 990 пациентов УЗ «МКДЦ» и «9-я ГКБ» г. Минска, 1640 пациентов с впервые выявленной интраэпителиальной дисплазией СОЖ, 47 – с дисплазией пищевода Барретта, 119 пациентов, перенесших эндоскопическую полипэктомию, 29 пациентов, перенесших ФДТ на этапе комбинированного лечения дисплазии ВОПТ.

Предмет исследования – фотобиологическая активность МС, разработка комплексной методики эндоскопической диагностики с МС, ФДТ с «Фотолоном» у пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ, варианты осложнений, развившихся после ФДТ, хромоэндоскопическая оценка факторов риска развития рака на фоне интраэпителиальной дисплазии ВОПТ, их прогностическая значимость, лечебно-диагностические алгоритмы ведения пациентов и их влияние на результаты лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. В структуре предраковых изменений, представленных широким спектром морфологических вариантов, в 87,76% случаев выявлено развитие дисплазии на фоне метапластического фенотипа атрофии с тенденцией к росту этого показателя. Дисплазия ВОПТ у пациентов с контаминацией СОЖ хеликобактером пилори по результатам морфологического исследования выявлена в 72,51% случаев, с тенденцией к дальнейшему снижению этого показателя.

2. Использование витального красителя МС в виде 0,25% раствора позволяет повысить диагностическую точность не прямой хромокопии в монорежиме с 86 до 96%.

3. На основании сравнительного изучения общих фотофизических и фотохимических свойств «Фотолон» и красителя МС выявлена способность МС к экзогенно-индуцированной флуоресценции, которая может быть использована в видеоэндоскопических системах, обеспечивающих увеличение изображения и его визуализацию в узком спектральном диапазоне.

4. Признаками высокого риска малигнизации являются возраст пациента старше 48 лет, резистентность к медикаментозному лечению и площадь метаплазии эпителия более 17%.

5. Эндоскопическая фотодинамическая лазеротерапия (ФДТ) с применением препарата «Фотолон» является высокоэффективной методикой эндоскопического лечения пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ, позволяющей добиться фотохимического некроза фокусов дисплазии (полный ответ) в 96% случаев и уменьшения размеров, торможения роста новообразований (частичный ответ) в 4% случаев. Это позволяет добиться 100% выживаемости пациентов и 97% безрецидивной выживаемости при сроках наблюдения до 36 месяцев.

6. Эндоскопическая ФДТ может быть использована на этапе комбинированного лечения в сочетании с медикаментозной терапией и хирургическими вмешательствами и является эффективным средством профилактики рака ВОПТ.

Личный вклад соискателя

Постановка задач принадлежит соискателю и научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору С.И. Третьяку. Соискателем самостоятельно определены цель, этапы и направления исследования, выполнен ретроспективный анализ 220 990 протоколов ФГДС и биопсийных карт. Диагностические эндоскопические исследования, наблюдение 1640 пациентов с интраэпителиальной дисплазией, данные о которых внесены в диссертационную работу, выполнены лично соискателем.

Соискателем выполнены эндоскопические оперативные вмешательства с применением методов диатермокоагуляции и ФДТ у 119 пациентов, включенных в проспективный массив, анализ клинических и инструментальных методов исследования, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Впервые в Институте физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси при участии доктора физико-

математических наук, профессора Э.И. Зенькевича проведено сравнительное исследование спектрально-кинетических характеристик и фотосенсибилизирующих свойств витального красителя МС и «Фотолон». Впервые при содействии кафедры интеллектуальных систем факультета радиофизики и компьютерных технологий БГУ и кандидата технических наук Л.В. Калацкой предложена и внедрена в клиническую практику программа постпроцессинговой обработки видеоэндоскопических изображений для оценки прогностических факторов канцерогенеза с использованием хромоскопии. Под руководством кандидата химических наук П.Т. Петрова разработана программа пострегистрационных клинических исследований лекарственного средства «Фотолон». Научная консультация данных ультразвуковых, эндоскопических и эндосонографических исследований проведена д-ром мед. наук А.М. Федоруком. Структура предраковой патологии, результаты применения ФДТ и программы постпроцессинговой обработки видеоэндоскопических изображений у пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ отражены в статьях [1, 2, 3, 4, 16], материалах конференций [15] и тезисах докладов [21] – вклад диссертанта 85%. Клинико-эндоскопические и морфологические аспекты предраковой патологии верхних отделов пищеварительного тракта представлены в статьях и материалах конференций [2, 12] – вклад соискателя 90%. Оценка прогностических факторов канцерогенеза у пациентов с метапластическим фенотипом атрофии слизистой, дифференциальная диагностика регенераторной дисплазии и рака желудка с применением методов сочетанной инструментальной диагностики дана в публикациях [13, 15] – вклад соискателя 90%, результаты исследования спектрально-кинетических характеристик и фотосенсибилизирующих свойств МС и «Фотолон» отражены в статьях и материалах конференций [1, 11, 17, 18, 19, 20] – вклад соискателя 85%. Предложенные соискателем подходы к диагностике и лечению пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ представлены в материалах конференций [20, 21] – вклад соискателя 90%, что подтверждено актами внедрения.

Апробация диссертации

Результаты исследований доложены на 3-й международной научной конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология» (Минск, 2009); 7-й международной научно-технической конференции (Минск, 2009); городской научно-практической конференции «Современные технологии в эндоскопии» (Минск, 2009); научной сессии БГМУ (Минск, 2009); 66-й сессии студентов и аспирантов БГУ (Минск, 2009); международной конференции по физической и координационной химии

порфиринов и их аналогов (ICPC-10) (Иваново, РФ, 2009); научно-практической конференции, посвященной 20-летию МКДЦ (Минск, 2009); заседании общества хирургов г. Минска и Минской области (Минск, 2009); международной научно-практической конференции «Слизистая оболочка органов пищеварения; эндоскопические патоморфологические и клинические параллели в распознавании патологических изменений» (Минск, 2011), 10-й международной научно-технической конференции «Наука – образованию, производству, экономике» БНТУ (Минск, 2012); международной научной конференции «Информационные технологии и системы» БГУИР (Минск, 2012); международной научной конференции 10-го съезда белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» БГУ (Минск, 2012); 66-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Минск, 2012).

Опубликованность результатов

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 7 статей; из них 4 статьи в рецензируемых журналах (общий объем статей составляет 5 авторских листов), 3 статьи в сборниках научных трудов и материалов научных конференций, 14 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 29 рисунков. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 4 глав собственных результатов, заключения, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Список библиографических источников содержит ссылки на 69 отечественных и 259 зарубежных публикаций, включая собственные публикации соискателя. Приложение занимает 3 страницы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено в Институте физики НАН Беларуси. Для подтверждения гипотезы о способности МС к индуцированной флуоресценции были проведены сравнительные исследования спектральных характеристик и кинетики витального красителя МС и водорастворимого порфирина, элементный анализ водных 0,25%–1% растворов красителей. Исследована способность МС вызывать реакции фотодеструкции в атипичных эпителиальных клетках при их облучении *in vitro* и *in vivo* лазером с длиной волны 630–670 нм,

осуществлен отбор красителей с наибольшей специфичностью. *In vivo* исследована способность МС к адсорбции при различных рН в желудке. На основе полученных данных обоснована методика комбинированной (сочетание прямой и непрямой) хромоскопии, эффективность использования витальных красителей в сочетании с визуализацией в узком спектре света. Для пациентов с интраэпителиальной дисплазией желудка и пищевода Барретта была разработана методика эндоскопической ФДТ. На кафедре интеллектуальных систем факультета радиофизики и электроники БГУ с целью оценки эффективности ФДТ был разработан алгоритм порогового разделения цветных видеозэндоскопических изображений для определения площадей объектов и их фоновых составляющих.

Клиническое исследование. Среди пациентов с впервые выявленной дисплазией пищевода и желудка было 1157 мужчин и 485 женщин в возрасте от 15 до 85 лет. Средний возраст – $53,0 \pm 1,0$ год. Наибольшее количество – 579 человек (35%) – принадлежало возрастной группе 40–49 лет. Среднее число мест забора биоптатов у 1 человека составило $6,76 \pm 0,05$. В проведении пострегистрационного **клинического исследования** по эффективности и безопасности применения ФТД с «Фотолоном» (рег. № 0106886 от 01.06.2001 г.) приняли участие 29 пациентов с интраэпителиальной дисплазией желудка и пищевода, полинеоплазиями, у которых в контроле после медикаментозного лечения и диатермокоагуляции сохранялись морфологические признаки тяжелой дисплазии и клеточной атипичности, при мозаичном окрашивании МС более 25% поверхности слизистой ВОПТ. ФДТ проведена у 12 пациентов с дисплазией слизистой пищевода Барретта, у 13 пациентов с дисплазией слизистой желудка, у 1 пациента с перстневидно-клеточным раком желудка *in situ*, у 1 пациента с умеренно дифференцированной аденокарциномой желудка *in situ*, у 2 пациентов с карциноидными опухолями при отказе от хирургического лечения. Облучение осуществлялось с помощью полупроводникового лазера с длиной волны $\lambda_{\text{возб}} = 0,67$ мкм перекрестными полями облучения. Световая доза и число сеансов облучения определялись в зависимости от степени дисплазии. Световая доза сеанса составляла до 200 Дж. Плотность мощности лазерного излучения – 25 мВт/см^2 . Инфузия раствора «Фотолона» в дозе 2,5–3,0 мг/кг, в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия проводилась за 3 часа до сеанса эндоскопического облучения.

Методика эндоскопического и морфологического исследования. Лечебные эндоскопии были выполнены с использованием видеозэндоскопов V-70 «OLYMPUS», «FUJINON-4400», эндосонографа

«FUJINON-4400» (Япония), форцептов FB-21K, диатермопетли. Окрашивание микропрепаратов по Гимзе. Для дифференциальной диагностики карциноидных опухолей, лимфом применяли иммуногистохимические исследования. В заключениях использовали классификацию эзофагита по Савари–Миллеру, классификацию ПБ по Спешлеру, Пражскую эндоскопическую классификацию осложнений ГЭРБ, модифицированную Сиднейско-Хьюстонскую классификацию хронического гастрита, морфологическую классификацию атрофического гастрита, модифицированную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) 2008 г., Венскую классификацию эпителиальных неоплазий пищеварительного тракта.

Методы статистической обработки. Статистический анализ данных осуществляли с использованием программы Statistica 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В структуре эндоскопически позитивных, связанных с дисплазией поражений ВОПТ, у 1687 пациентов преобладали язвы желудка – 477 случаев, полипы желудка – 48 случаев и пищевод Барретта – 47 случаев. НР инфекция выявлена в 1186 случаях. Проведенное исследование динамического ряда СМП обнаружило умеренное увеличение выявления морфологического признака метаплазии. Средний темп прироста метапластического фенотипа атрофии составил +3,93% при стабильном показателе атрофии (средний темп прироста +0,71%) и умеренное снижение процента хеликобактерного гастрита (-3,93%). Средний процент впервые выявленной в течение года дисплазии составил 4,12% (темп среднегодового прироста +0,35%). Средний процент впервые выявленной дисплазии на фоне кишечной метаплазии составил 4,3% (темп среднегодового прироста +0,1%). Процент выявления НР-инфекции в исследуемой группе снизился за этот период с 88,5% до 72,51%.

Результаты многофакторного анализа наборов стандартизированных морфологических показателей (СМП) подтвердили, что предраковые морфологические изменения у пациентов с интраэпителиальной дисплазией могут быть представлены широким спектром вариантов с преобладанием в биоптатах 87,76% случаев метапластического фенотипа атрофии ($p < 0,01$) (рисунок 1). Результаты изучения взаимосвязи НР инфекции, метапластического, смешанного и неметапластического фенотипов атрофии (согласно морфологической классификации атрофии

2002 г.) у пациентов с интраэпителиальной дисплазией методом корреляционного анализа представлены в таблице 1.

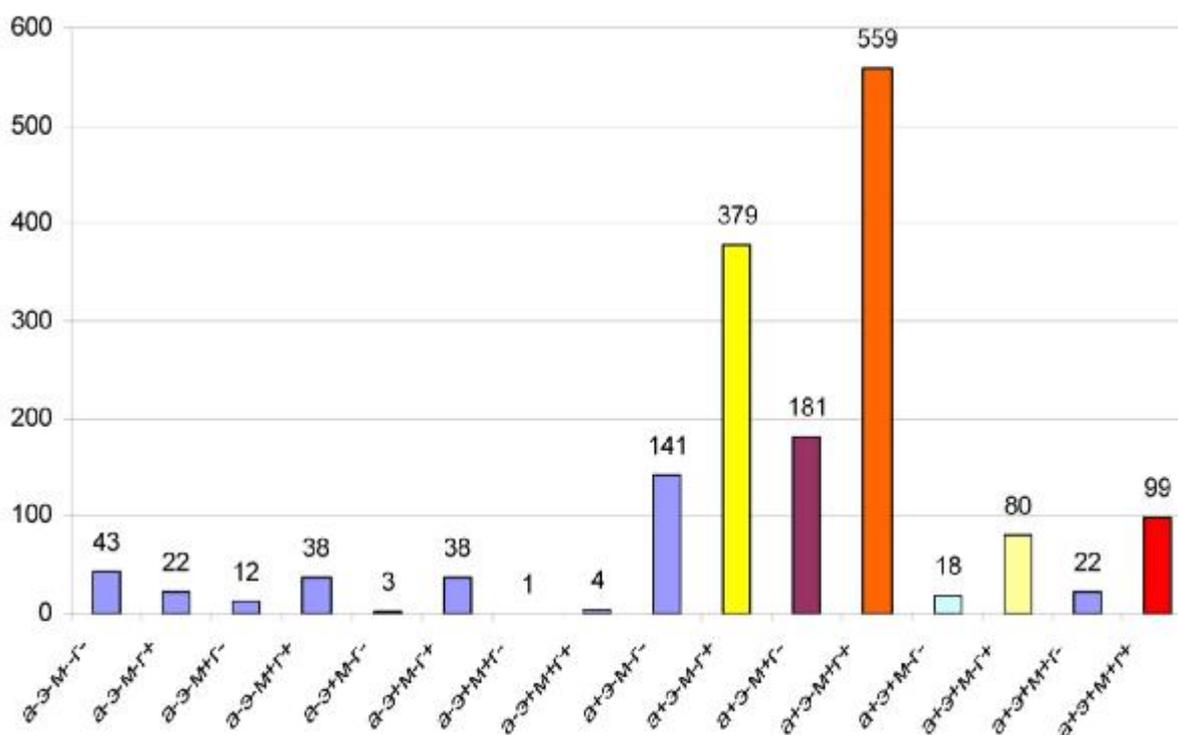


Рисунок 1 – Сочетание стандартизированных морфологических показателей в биоптатах 1640 пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ

Таблица 1 – Распределение 1640 (n) пациентов с интраэпителиальной дисплазией на метапластический – M1, смешанный – A1 M1 и неметапластический фенотип атрофии – A1

| HP-положительных пациентов (n=1186) | | | HP-отрицательных пациентов (n=399) | | |
|-------------------------------------|------|-------|------------------------------------|-----|-------|
| HP1 A1 M1 | 602 | 0,508 | HP0 A1 M1 | 217 | 0,544 |
| HP1 A1 | 1082 | 0,912 | HP0 A1 | 366 | 0,917 |
| HP1 M1 | 643 | 0,542 | HP0 M1 | 229 | 0,574 |

Таким образом, между исследуемыми группами HP-положительных и HP-отрицательных пациентов имеется достоверное различие по атрофии ($p < 0,04$), а по наличию метаплазии достоверных различий в этих группах нет ($p > 0,05$). Метапластический фенотип атрофии в большинстве случаев имеет место у HP-положительных пациентов (HP1), а дисрегенераторная дисплазия – у HP-отрицательных пациентов (HP0). Полученные данные свидетельствуют о преимущественном выявлении морфологических признаков дисплазии при плоских и углубленных поражениях на фоне атрофического гастрита. При отсутствии в биоптатах атрофии и/или

метаплазии для индукции ремиссии воспалительной регенераторной дисплазии возможно использование стандартных протоколов медикаментозной терапии, независимо от контаминации инфекции НР. Несмотря на эффективную в 85–98% случаев эрадикацию, в исследуемой группе пациентов был выявлен рост частоты встречаемости морфологических признаков атрофии и метаплазии, что требует применения хромокопии для определения тактики медикаментозного и эндоскопического лечения пациентов, направленного на восстановление механизмов физиологической регенерации. Выявленное отсутствие корреляции между метапластическим фенотипом атрофии и наличием НР инфекции, и преобладание морфологических признаков дисплазии при биопсии плоских и углубленных хромокопически-позитивных поражений требует расширения показаний к применению ФДТ у пациентов с дисплазией СОЖ. Созданные алгоритмы оценки объектов видеоэндоскопических изображений и их площади при мозаичном окрашивании слизистой ВОПТ позволили оценить взаимосвязь площади метаплазированного эпителия с частотой и степенью неопластической прогрессии. В исследуемой группе пациентов с интраэпителиальной дисплазией после проведения эрадикации НР и антисекреторной терапии в контрольном эндоскопическом исследовании с использованием постпроцессинговой обработки фиксированных видеофайлов были оценены относительная площадь хромокопически-позитивной СОЖ и морфологические изменения, выявленные в биоптатах из окрашенных плоских поражений. Относительная площадь окрашенной МС слизистой оболочки составила 12,26–53,31%. При относительной площади окрашивания 12,26–20,59% в биоптатах выявлены морфологические признаки специализированной кишечной метаплазии. При окрашивании 26,18–44,30% в биоптатах выявлены морфологические признаки специализированной кишечной метаплазии и дисплазии низкой степени. Неоплазия (дисплазия высокой степени) выявлены при окрашивании МС 51,05–53,31% относительной площади. Чувствительность и специфичность хромокопии в диагностике кишечной метаплазии СОЖ составили 91–99% и 84–99% соответственно. В результате хромокопии с биопсией дисплазия СОЖ впервые выявлена у 1640 пациентов (3,49%). Умеренная и тяжёлая дисплазия были выявлены в 96,57% и 3,43% случаев соответственно. В процессе обследования и диспансеризации пациентов с тяжелой дисплазией рак желудка был выявлен в 68 случаях, из них в 21 случае – ранний рак желудка. Чувствительность и специфичность предложенной методики комбинированной хромокопии в дифференциальной диагностике неоплазии и выраженной регенераторной

дисплазии СОЖ составили 97% и 96% соответственно, что превышает существовавшие до настоящего времени показатели ($75\pm 33\%$ и $28,5\pm 24\%$). При апробации непрямой хромокопии с МС для диагностики метаплазии и дисплазии ВОПТ установлено, что среди биоптатов из окрашенных участков слизистой оболочки мозаичное окрашивание может косвенно свидетельствовать о наличии тяжелой дисплазии эпителия, а также фокусов аденокарциномы на ее фоне. В группу риска по развитию тяжелой дисплазии СОЖ должны быть включены пациенты с кишечной метаплазией СОЖ при площади поражения 17%, а при площади поражения 21–51% возможно сочетание аденокарциномы и тяжелой дисплазии (80,33% по данным нашего исследования). Обследование пациентов с тяжелой дисплазией метаплазированного эпителия с площадью поражения более 21% должно быть дополнено методами эндосонографии и комбинированной многорежимной эндоскопии.

Эндоскопическая диагностика и лечение дисплазии с применением красителей и фотосенсибилизаторов. В соответствии с морфологическими заключениями, нарушения физиологической регенерации – фокусы дисплазии – в 477 случаях формировались на фоне плоских эрозивно-язвенных поражений (по альтерирующему варианту). Выбор протоколов эрадикации осуществляли на основании наличия или отсутствия морфологических признаков атрофии и/или метаплазии. Назначение висмута трикалия дицитрата (480 мг/сутки), амоксициллина (2000 мг/сутки), кларитромицина (1000 мг/сутки) в 10–14 дневных протоколах эрадикации было дополнено приемом H₂-блокаторов (80–160 мг/сутки) для пациентов с атрофией и/или метаплазией и приемом ингибиторов протонной помпы (10–80 мг/сутки) для пациентов без атрофии и/или метаплазий. Эндоскопическая и морфологическая ремиссия гастрита и эзофагита была достигнута в 95% случаев. Медикаментозное лечение 1186 НР-позитивных пациентов с интраэпителиальной дисплазией обеспечило 98% эффективность эрадикации НР инфекции, регрессию фокусов дисплазии в 96% случаев в контрольном исследовании через 3 месяца. Через 6–12 месяцев после успешной эрадикации у 119 пациентов в биоптатах из полиповидных и плоских (стелющихся) аденом повторно выявлены фокусы дисплазии; была произведена эндоскопическая полипэктомия (диатермокоагуляция). В 4 случаях после диатермокоагуляции в течение 12 месяцев отмечено появление резидуальных аденом. ФДТ проводили после общеклинических исследований, эндосонографии, ИФА, ИГХИ. Окончательно эффективность лечения оценивали по результатам морфологических исследований как минимум через 12 месяцев после ФДТ. Излеченным

считали пациента, у которого в результатах обследования через 12 месяцев нет данных за дисплазию СОЖ и пищевода. Отсутствие осложнений оценивали по отсутствию в ближайший период после ФО признаков перфорации полого органа, кровотечения из ВОПТ, анафилактических реакций, дисфагии, гипертермии, болевого синдрома. Первично-множественные неоплазии были выявлены у 7 исследуемых пациентов. В 2 случаях пациентам с интраэпителиальной дисплазией пищевода Барретта и ГПОД 3 степени после проведения ФДТ была выполнена лапароскопическая фундоапликация. Пациентам с перстневидно-клеточным раком желудка *in situ* и карциноидами желудка, тяжелой дисплазией слизистой кардиоэзофагеального перехода при отказе от хирургического лечения была выполнена лечебно-диагностическая эндоскопическая резекция слизистой с последующей ФДТ ложа опухоли. В течение ближайших 24 часов после ФДТ у всех пациентов не было выявлено проявлений фототоксичности. После ФДТ не отмечено клинически значимых проявлений нефро- и гепатотоксичности исследуемого ЛС. Период наблюдения пациентов после ФДТ составил от 2 месяцев до 5 лет. В период наблюдения 2–18 месяцев рецидивов не было отмечено. В период наблюдения 18–36 месяцев после ЭРСО и ФДТ у 1 пациента (с перстневидно-клеточным раком желудка *in situ*) выявлен резидуальный очаг тяжелой дисплазии (ему выполнена резекция желудка). В период наблюдения 24–36 месяцев после ФДТ у пациента с тяжелой глобоидной дисплазией и распространенной кишечной метаплазией длинного сегмента пищевода Барретта выявлено хромоэндоскопическим, морфологическим и эндосонографическим методами наличие низкодифференцированной карциномы кардиоэзофагеального перехода, в связи с чем выполнена операция Льюиса и назначена лучевая терапия. Диспансеризация пациентов осуществлялась через 3, 6 и 12 месяцев. Реализация предложенного способа ФДТ у пациентов с первично-множественными неоплазиями, перенесших холецистэктомию, резекцию желудка, обнаружила, что ФДТ дисплазии пищевода Барретта, интраэпителиальной дисплазии желудка имеет значительное преимущество в сфере ингибции развития рака в сравнении с коагуляцией фокусов дисплазии (безрецидивная выживаемость составляет 58–98%) и ФДТ с производными гематопорфирина 1 поколения (безрецидивная выживаемость составляет 72–87%) при средних сроках наблюдения 24 месяца. Опыт применения ФС 1 поколения показал способность ФДТ устранять дисплазию у 90%, все сегменты пищевода Барретта у 30% и поверхностного рака желудка «кишечного типа» у 80% пациентов.

Проблемой использования этих ФС является формирование стриктур в 28–35% случаев и длительный период фотосенсибилизации (30 дней). При использовании ФДТ с «Фотолоном» у пациентов после эрадикации НР нами получен в 96% случаев полный ответ (выздоровление), в 4% случаев – частичный ответ (стабилизация) на ФДТ при средних сроках наблюдения 36 месяцев, достигнута 100% безрецидивная выживаемость при средних сроках наблюдения 24 месяца и 96% безрецидивная выживаемость при средних сроках наблюдения 36 месяцев, 100% общая выживаемость пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. При ретроспективном анализе установлено, что в структуре предраковых изменений ВОПТ, представленных широким спектром морфологических вариантов, в 87,76% преобладали случаи развития дисплазии на фоне метапластического фенотипа атрофии с тенденцией к росту этого показателя. При этом дисплазия ВОПТ у пациентов с контаминацией хеликобактером пилори по результатам морфологического исследования выявлена в 72,51% случаев с тенденцией к дальнейшему снижению этого показателя [1, 2, 4, 5, 7, 16].

2. Разработанные комплексные эндоскопические методики позволяют оценить этапы неопластической трансформации, риск развития интестинального рака ВОПТ в зависимости от выявленной хромоэндоскопически распространенности и фенотипа атрофии. Эти методики основаны на сочетании не прямой хромокопии с метиленовым синим с ВЭГДС в режимах ВУ, ВЧ, FICE. Они позволяют зафиксировать каждое исследование в виде видеофайла, провести постпроцессинговую обработку изображений и направлены на повышение эффективности методов эндоскопической диагностики атрофических и метапластических изменений, объективную визуализацию метапластически измененной слизистой. При отсутствии функции визуализации в узком спектральном диапазоне использование нативной не прямой хромокопии с МС в виде 0,25% раствора позволяет повысить диагностическую точность эндоскопических исследований в монорежиме с 86% до 96% [1, 2, 3, 9, 10, 15, 16, 19, 20, 21].

3. Общие фотофизические и фотохимические свойства «Фотолона» и МС, способность МС к экзогенно индуцированной низкоинтенсивным лазерным излучением флуоресценции может быть использована в видеоэндоскопических системах, с функцией увеличения и визуализации

в узком спектральном диапазоне. Обоснованы практические преимущества применения МС в комплексных эндоскопических методиках, обусловленные двумя факторами (контрастность + селективность накопления и высокая фотодинамическая эффективность). Наличие адсорбционного механизма действия этого красителя при использовании метода не прямой нативной хромоскопии дает возможность выявить гибридные клетки СКМ в пищеводе и желудке. Наличие у МС высокого индекса контрастности, составляющего 95%, и его высокая селективность обеспечивают оптимальное соотношение чувствительности и специфичности проводимых исследований [3, 5, 6, 7, 10, 13, 15].

4. Признаками высокого риска малигнизации являются возраст пациента старше 48 лет, резистентность к медикаментозному лечению. В группу риска по развитию тяжелой дисплазии СОЖ должны быть включены пациенты с кишечной метаплазией СОЖ при площади поражения 17%, а при площади поражения 21–51% возможно сочетание аденокарциномы и тяжелой дисплазии [1, 2, 7, 12, 15].

5. Фотодинамическая лазеротерапия с применением препарата «Фотолон» является высокоэффективной методикой эндоскопического лечения пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ, обеспечивающей полный ответ в 96% случаев и частичный ответ в 4% случаев, и позволяет добиться 100% выживаемости пациентов и 97% безрецидивной выживаемости при сроках наблюдения до 36 месяцев [8, 10, 13, 17].

6. Эндоскопическая фотодинамическая лазеротерапия может быть использована на этапе комбинированного лечения в сочетании с медикаментозной терапией и хирургическими вмешательствами, и является эффективным средством профилактики рака ВОПТ [4, 6, 8, 11, 14].

Практические рекомендации

1. При обращении на прием к гастроэнтерологу или врачу общей практики пациентов с длительной (более 3 лет) симптоматикой ГЭРБ и симптоматикой диспепсии (наблюдающейся более 10 лет) по результатам анамнеза рекомендуется назначать проведение скрининга атрофического гастрита как предракового заболевания путем определения хромоэндоскопических маркеров атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, таких как кишечная метаплазия, выполнения прицельной многопольной (5-пробной) биопсии из

окрашенных очагов при неярмой хромоскопии с использованием 0,25% раствора МС

2. В процессе использования метода неярмой хромоскопии с МС целесообразно осуществлять стратификацию риска развития рака желудка посредством стадирования атрофического гастрита, при этом на высокий риск указывает выявление метапластического фенотипа атрофии в антральном и фундальном отделе.

3. В качестве основных этапов первичной и вторичной профилактики рака пищевода и желудка у пациентов с метапластическим фенотипом атрофии в двух и более отделах желудка, площадью поражения (окрашивания при неярмой хромоэндоскопии) более 17% рекомендуется применение индивидуальных протоколов эрадикационной терапии, использование гастропротекторов.

4. Диспансеризацию пациентов с впервые выявленной интраэпителиальной дисплазией ВОПТ рекомендуется проводить не менее 18 месяцев в соответствии с длительностью периода восстановления механизмов физиологической регенерации.

5. Диспансеризацию пациентов с впервые выявленной интраэпителиальной дисплазией ВОПТ рекомендуется прекращать после трехкратного отсутствия признаков дисплазии в биоптатах, прицельно полученных в процессе выполнения комплексных эндоскопических исследований.

6. При отсутствии положительной хромоэндоскопической и морфологической динамики у этих пациентов должны быть использованы методы иммуногистохимии и эндосонографии с целью исключения инфильтративных и лимфопролиферативных форм злокачественных новообразований ВОПТ.

7. При отсутствии положительной хромоэндоскопической и морфологической динамики у этих пациентов должны быть использованы методы эндоскопической фотодинамической терапии с применением препарата «Фотолон», аргонплазменной коагуляции, эндоскопической резекции слизистой, диатермокоагуляции.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Гинько, Т.А. Эндоскопическая диагностика и лечение предраковой патологии пищевода и желудка / Т.А. Гинько, С.И. Третьяк // Медицинские новости. – 2009. – № 4. – С. 91–93.
2. Гинько, Т.А. Структурная детализация изображений видеоэндоскопических систем в гастроинтестинальной эндоскопии / Я.А. Астапенко, Т.А. Гинько, Л.В. Калацкая // ЭлектроникаИнфо. – 2009. – № 2. – С. 48–51.
3. Гинько, Т.А. Структура предраковой патологии у пациентов с интраэпителиальной дисплазией, аспекты эпидемиологии и патоморфоза / Т.А. Гинько, А.М. Федорук, С.Ф. Кураленя // ARSMEDICA. Искусство медицины. Гастроэнтерология. № 4(40), февраль 2011 : рецензируемый научно-практический журнал для врачей и провизоров. – ОДО «Альвенто». – С. 66–69.
4. Гинько, Т.А. Структурная детализация объектов цветных изображений видеоэндоскопических систем / Т.А. Гинько, А.А. Вилкс, Л.В. Калацкая // ЭлектроникаИнфо. – 2012. – № 8(89). – С. 105–108.
5. Гинько, Т.А. Применение эндоскопической фотодинамической терапии в лечении предопухоловой патологии желудка и пищевода Барретта / Т.А. Гинько // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения : сборник научных трудов. – Минск: Доктор Дизайн, 2004. – С. 148–150.
6. Гинько, Т.А. Эндоскопический мониторинг и лечение дисплазии слизистой оболочки желудка и пищевода Барретта / Т.А. Гинько // Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная болезнь : материалы республиканской научно-практической конференции : сборник научных трудов. – Минск: БелМАПО, 2008. Вып. 1. – С. 17–19.
7. Гинько, Т.А. Состояние и перспективы применения метиленового синего в диагностике и фотодинамической терапии рака желудочно-кишечного тракта / Т.А. Гинько, Э.И. Зенькевич, М.В. Пархоц, А.С. Сташевский, Джеон Джин Енг, Ченг Бонг Хен // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сборник статей Международной научной конференции 10-го съезда белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков ; под ред. И.Д. Волотовского [и др.]. – Минск: БГУ, 2012. – С. 284–287.

Тезисы докладов

8. Диагностика предраковых поражений желудка у пациентов с хроническими заболеваниями гастродуоденальной области / Т.А. Гинько // Сборник ; кафедра неотложной хирургии БелМАПО. – 2000. – Т. 5. – С. 253.

9. Критический анализ выбора красителя в диагностике пищевода Барретта / Т.А. Гинько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 5. – Приложение № 32. [материалы XIV Российской гастроэнтерологической недели]. – С. 159.

10. Лечение НР-ассоциированного гастрита у пациентов с дисплазией слизистой оболочки желудка с применением препарата Париет / Т.А. Гинько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5. – Приложение 34. [материалы XV Российской гастроэнтерологической недели]. – С. 25.

11. Эндоскопические методы диагностики и лечения предраковой патологии пищевода и желудка / Т.А. Гинько, С.И. Третьяк // Материалы научной сессии БГМУ. – Минск, 2009.

12. Применение фотодинамической терапии с Фотолоном в гастроинтестинальной эндоскопии / Т.А. Гинько // Экспериментальная и клиническая фармакология : материалы 3-й международной научной конференции. – Минск, 2009. – С. 30–31.

13. Comparative study of photolon and methylene blue in endoscopy and photodynamic therapy of precancerous lesions / Т.А. Ginko, E.I. Zenkevich, P.T. Petrov, M.V. Parkhartz, A.S. Stashevskii, V.A. Galievskii // Программа и тезисы докладов 10-й международной конференции по физической и координационной химии порфиринов и их аналогов (ICPC-10). – Иваново, РФ, 2009. – С. 118–119.

14. Клинико-эндоскопические и морфологические аспекты предраковой патологии верхних отделов пищеварительного тракта / Т.А. Гинько, А.М. Федорук // Современные диагностические технологии на службе медицины : сборник научных трудов. – Минск: Зималетто, 2009. – С. 100–101.

15. Дифференциальная диагностика регенераторной дисплазии и рака желудка с применением методов сочетанной инструментальной диагностики / Т.А. Гинько, О.А. Харюк // Современные диагностические технологии на службе медицины : сборник научных трудов. – Минск: Зималетто, 2009. – С. 102–104.

16. Оценка прогностических факторов канцерогенеза у пациентов с метапластическим фенотипом атрофии слизистой / Т.А. Гинько, Я.А. Астапенко, Л.В. Калацкая // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 5. – Приложение № 38. – С. 26.

17. Комбинированное лечение интраэпителиальной дисплазии пищевода и желудка. / Т.А. Гинько // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5. – Приложение № 40. – С. 144.

18. Эндоскопическая диагностика и лечение дисплазии с применением красителей и фотосенсибилизаторов / Т.А. Гинько // Актуальные проблемы современной медицины 2012 : материалы 66-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Минск: БГМУ, 2012. – С. 119.

19. Органические фотосенсибилизаторы в диагностике и фотодинамической терапии злокачественных образований / Т.А. Гинько, Э.И. Зенькевич, М.В. Пархоц // Наука – образованию, производству, экономике : материалы 7-й научно-технической конференции. Т. 2. Физика. – Минск: Изд-во БНТУ, 2009. – С. 396.

20. Применение метиленового синего в диагностике и фотодинамической терапии рака внутренних органов / Т.А. Гинько, Э.И. Зенькевич, М.В. Пархоц, А.С. Сташевский, Джеон Джин Енг, Ченг Бонг Хен // Наука – образованию, производству, экономике : материалы 10-й международной научно-технической конференции. Т. 3. Физика. – Минск: Изд-во БНТУ, 2012. – С. 368.

21. Структурная детализация объектов цветных изображений видеозендоскопических систем / Т.А. Гинько, А.А. Вилкс, Л.В. Калацкая // Информационные технологии и системы 2012 : материалы международной научной конференции БГУИР. – Минск: Беларусь, 2012. – С. 48–51.

РЭЗЮМЭ

Гінько Таццяна Аляксандраўна

Комплексная эндаскапічная дыягностыка і лячэнне найбольш частых перадракавых змяненняў слізістай абалонкі стрававода і страўніка з прымяненнем фотасенсібілізатара «Фаталон»

Ключавыя словы: стрававод Барэта, дысплазія, метаплазія, фотадынамічная тэрапія.

Аб'ект даследавання: аналіз эндаскапічных і марфалагічных заключэнняў, біяптатаў, відэафайлаў эндаскапічных выяў пацыентаў з перадракавымі захворваннямі стрававода, страўніка, вынікаў фотадынамічнай тэрапіі.

Метады даследавання: эндаскапічны, гісталагічны, статыстычны.

Мэта працы: распрацоўка метадыкі комплекснай эндаскапічнай дыягностыкі і лячэння пацыентаў з дысплазіяй слізістай абалонкі страўніка і стрававода Барэта з выкарыстаннем фотасенсібілізатараў, накіраванай на паляпшэнне якасці і павелічэнне працягласці іх жыцця.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны комплексныя эндаскапічныя метадыкі з выкарыстаннем фарбавальнікаў і фотасенсібілізатараў, якія дазваляюць ацэніць этапы і рызыку неапластычнай трансфармацыі, аснованыя на спалучэнні непрамой натыйнай хромаскапіі з МС з ВЭГДС у рэжымах павелічэння і візуалізацыі ў вузкім спектры, якія дазваляюць правесці постпрацэсінгавую апрацоўку выяў з высокай дыягнастычнай дакладнасцю. Выяўлена здольнасць МС да экзагенна індуктаванай НІЛІ флуарэсцэнцыі. ФТД з «Фаталонам» з'яўляецца высокаэфектыўнай метадыкай эндаскапічнага лячэння пацыентаў з інтраэпітэліяльнай дысплазіяй слізістай абалонкі страўніка і стрававода Барэта, якая забяспечвае поўны адказ у 96% выпадкаў і частковы адказ у 4% выпадкаў у пацыентаў і дазваляе атрымаць 100% выжывальнасць пацыентаў і 97 % безрэцыдыўнай выжывальнасці пры тэрмінах назірання да 36 месяцаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: у эндаскапіі, у пацыентаў, рэзістэнтных да медыкаментознай тэрапіі і дыятэрмакаагуляцыі, з высокай рызыкай развіцця раку ВАСТ.

Вобласць прымянення: эндаскапія, гастрэнтэралогія, хірургія.

РЕЗЮМЕ

Гинько Татьяна Александровна

Комплексная эндоскопическая диагностика и лечение наиболее частых предраковых изменений слизистой оболочки пищевода и желудка с применением фотосенсибилизатора «Фотолон»

Ключевые слова: пищевод Барретта, дисплазия, метаплазия, фотодинамическая терапия.

Объект исследования: анализ эндоскопических и морфологических заключений, видеофайлов эндоскопических изображений пациентов с предраковой патологией пищевода, желудка, результатов ФДТ

Методы исследования: эндоскопический, гистологический, статистический.

Цель работы: разработка методики комплексной эндоскопической диагностики и лечения пациентов с дисплазией СОЖ и пищеводом Барретта с использованием фотосенсибилизаторов, направленной на улучшение качества и увеличение продолжительности их жизни.

Полученные результаты и их новизна: разработаны комплексные эндоскопические методики с применением красителей и фотосенсибилизаторов, позволяющие оценить этапы и риск неопластической трансформации, основанные на сочетании непрямой нативной хромоскопии с МС с ВЭГДС в режимах увеличения и визуализации в узком спектре, позволяющие провести постпроцессинговую обработку изображений с высокой диагностической точностью. Выявлена способность МС к экзогенно индуцированной НИЛИ флуоресценции. ФТД с «Фотолоном» является высокоэффективной методикой эндоскопического лечения пациентов с интраэпителиальной дисплазией ВОПТ, обеспечивающей полный ответ в 96% случаев и частичный ответ в 4% случаев у пациентов и позволяет добиться 100% выживаемости пациентов и 97% безрецидивной выживаемости при сроках наблюдения до 36 месяцев.

Рекомендации по использованию: в эндоскопии, у пациентов, резистентных к медикаментозному лечению и диатермокоагуляции, с высоким риском развития интестинального рака ВОПТ.

Область применения: эндоскопия, гастроэнтерология, хирургия.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 10.04.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 60 экз. Заказ 234.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.