

**ФГБОУ ДПО РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

*На правах рукописи*

**Ляшенко Геннадий Александрович**

**КОМПЛЕКСНАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С  
ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Н.Е.Чернеховская

Москва 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Список сокращений.....  | 4  |
| Введение.....   | 5  |
| Глава 1. Обзор литературы.....  | 11 |
| 1.1. Анатомо-физиологические особенности пищевода .....   | 11 |
| 1.2. Восстановление эпителиального пласта слизистой пищевода .....                              | 12 |
| 1.3. Эпидемиология пищевода Барретта.....   | 13 |
| 1.4. Этиопатогенез пищевода Барретта.....   | 13 |
| 1.5. Клиническая картина пищевода Барретта.....   | 15 |
| 1.6. Диагностика пищевода Барретта.....   | 16 |
| 1.7. Способы лечения больных с пищеводом Барретта.....  | 19 |
| 1.8. Оксид азота.....   | 22 |
| 1.9. Мониторинг больных с пищеводом Барретта.....   | 26 |
| <br>  |    |
| Глава 2. Клиническая характеристика обследованных больных, методы<br>диагностики и лечения..... | 28 |
| 2.1. Клиническая характеристика больных.....  | 28 |
| 2.2. Методы диагностики.....  | 30 |
| 2.2.1. Эзофагогастродуоденоскопия.....  | 30 |
| 2.2.2. Биопсия.....   | 30 |
| 2.2.3. Определение кислотопродуцирующей функции желудка.....                                    | 35 |
| 2.2.4. Определение <i>Helicobacter pylori</i> .....   | 36 |
| 2.2.5. Иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов<br>пищевода.....               | 37 |
| 2.2.6. Криофрактографическое исследование эндотелия микрососудов<br>пищевода.....               | 37 |
| 2.3. Методы лечения.....  | 38 |
| 2.3.1. Консервативная терапия.....  | 38 |
| 2.3.2. Местное эндоскопическое лечение.....   | 38 |

|   |    |
|---|----|
| 2.4. Статистическая обработка материала.....  | 46 |
| Глава 3. Влияние оксида азота на эпителизацию слизистой пищевода при эрозивно-язвенном эзофагите..... | 47 |
| Глава 4. Результаты собственных исследований.....   | 56 |
| 4.1. Результаты обследования больных с пищеводом Барретта.....  | 56 |
| 4.2. Результаты лечения больных основной группы.....  | 73 |
| 4.3. Результаты лечения больных группы сравнения.....   | 77 |
| 4.4. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с пищеводом Барретта.....                      | 79 |
| Заключение.....   | 83 |
| Выводы.....   | 88 |
| Практические рекомендации.....  | 89 |
| Список литературы.....  | 90 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПК – аргоноплазменная коагуляция
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- ВИП – вазоинтестинальный пептид
- ГЛ-6-ФД – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ИПП – ингибиторы протонной помпы
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МКА – моноклональные антитела
- ОК – окрашенная клетка
- ПБ – пищевод Барретта
- СДГ – сукцинатдегидрогеназа
- ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
- ФДТ – фотодинамическая терапия
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
- ЭРС – эндоскопическая резекция слизистой
- EGF – эпидермальный фактор роста
- H. pylori* – инфекция хеликобактер пилори
- NO – оксид азота
- nNOS – нейрональная NO-синтаза
- eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
- iNOS – индуцируемая NO-синтаза
- ONOO - пероксинитрит

**ВВЕДЕНИЕ.** Пищевод Барретта – это состояние, при котором типичный многослойный плоский эпителий, выстилающий слизистую оболочку дистального отдела пищевода, замещается эпителием цилиндрического типа [111,181]. Норман Руперт Барретт описал состояние пищевода, которое характеризовалось следующими признаками: трансформацией многослойного плоского неороговевающего эпителия в однорядный цилиндрический эпителий желудка, располагающийся над нормальным пищеводно-желудочным переходом; образованием в области трансформации эпителия пептических язв (язва Барретта) [83]. В 1957 г. это заболевание получило название «пищевод Барретта» (ПБ). Кишечная метаплазия является гистогенетическим маркером ПБ. При дальнейшем изучении ПБ было установлено, что метаплазированный эпителий малигнизируется и в дальнейшем из него развивается аденокарцинома [84, 93, 133,175].

Этиология ПБ не известна. Большинство авторов считает, что ПБ является осложнением ГЭРБ [68, 100, 124, 139]. При аутопсии ПБ обнаруживают в 16 раз чаще, чем при клиническом обследовании пациентов [25, 171].

ПБ встречается в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин, не только у взрослых в 8–20% [30], но и у детей в 7–13% случаев с рефлюкс-эзофагитом и ГЭРБ [44, 161].

Ежегодная заболеваемость раком пищевода среди больных с ПБ  $\approx$  0,5% [114, 212]. За последние десятилетия произошло значительное повышение заболеваемости аденокарциномой пищевода [103, 214]. Синдромом Барретта страдает примерно 1% взрослого населения США в возрасте около 50 лет. По данным Американской Гастроэнтерологической Ассоциации по проблеме лечения больных с пищеводом Барретта заболеваемость аденокарциномой пищевода за последние 30 лет увеличилась на 300% [33]. В России среди диагностированных раков пищевода аденокарцинома составляет 7% [27]. В последних исследованиях сообщается, что аденокарцинома при ПБ при

отсутствии дисплазии развивается в 0,5–0,8% случаев, но не реже чем в 0,12% случаев [95, 121]. У пациентов с ПБ с высокой степенью дисплазии эти цифры повышаются, и у 40–50% пациентов аденокарцинома развивается спустя 5 лет [32, 89, 141, 215, 219]. До 1970 г. плоскоклеточный рак пищевода встречался в 9 раз чаще, чем аденокарцинома пищевода. В настоящее время соотношение между плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода составляет 8:2 [63, 115, 152]. Частота развития рака пищевода у больных с пищеводом Барретта по сравнению с лицами без пищевода Барретта выше, однако влияние данного диагноза на ожидаемую продолжительность жизни остается незначительным [140, 143, 217]. В последнее время много внимания уделяется "короткому сегменту" ПБ - кишечной метаплазии по длиннику дистальной части пищевода более 1 см, но менее 3 см [50]. Существует растущее количество доказательств, что физиологические нарушения - изменение пищевого рН и давление в нижнем пищеводном сфинктере при коротком сегменте ПБ менее тяжелы, чем при длинном сегменте ПБ, но качественно сходны [8, 12, 57, 66].

### **Степень разработанности темы**

Диагностика и лечение больных с пищеводом Барретта остается одной из сложных и нерешенных проблем хирургии и гастроэнтерологии. Как видно из данных литературы [Василевский Д.И., 2011; Жегалов П.С., 2015; Муравьев В.Ю., 2015; Lindblad M., 2015; Lash R.H. et al., 2016], до настоящего времени не существует эффективных способов диагностики, профилактики развития аденокарциномы пищевода и улучшения качества жизни больных.

Анализ состояния проблемы лечения больных с пищеводом Барретта свидетельствует о том, что в настоящее время нет лечебно-диагностического алгоритма для этих пациентов с использованием эндоскопических, медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

## **Цель исследования**

Улучшить результаты диагностики и лечения больных с пищеводом Барретта применением миниинвазивных эндоскопических технологий, оптимизированных сочетанием с иными немедикаментозными методами.

## **Задачи исследования**

1. Разработать способ применения экзогенного оксида азота для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии.
2. Изучить влияние оксида азота на Нр-обсемененность, оценить возможность и способ его использования в лечебно-профилактических целях у больных с пищеводом Барретта.
3. Разработать лечебно-диагностический алгоритм у больных с пищеводом Барретта.
4. Оценить ближайшие и отдаленные результаты комплексного эндоскопического лечения больных с пищеводом Барретта.

## **Научная новизна исследования**

- Разработан способ применения экзогенного оксида азота для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии.
- Разработан алгоритм лечения больных с пищеводом Барретта, включающий эндоскопическую абляцию аргоноплазменной коагуляцией (АПК) и терапию оксидом азота от аппарата «Плазон», который ускоряет эпителизацию язв пищевода после абляции коротких и длинных сегментов ПБ в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ).

- Однократная эндоскопическая абляция АПК эффективна у 96,5% больных с пищеводом Барретта. Через 6 месяцев наступает полная реэпителизация плоским эпителием у всех больных, однако она происходит в 3 раза быстрее у больных, которым после абляции вводили оксид азота в пищевод, за счет бактерицидного действия оксида азота, улучшения процессов пролиферации эндотелия микрососудов пищевода и ускорения ангиогенеза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенных электронномикроскопических, иммуногистохимических и криофрактографических методов получены данные о механизмах влияния оксида азота, позволяющие обосновать способ применения экзогенного оксида азота для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии и программу лечения больных с пищеводом Барретта.

Разработанный алгоритм лечения больных с пищеводом Барретта расширяет возможность применения немедикаментозных методов лечения, особенно у пациентов, которые неоднократно получали консервативное лечение, а также у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей соматической патологией, и может быть использован в практической деятельности врачей эндоскопических и хирургических отделений. Лечение не требует дорогостоящей аппаратуры и его можно проводить в амбулаторных условиях.

Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения больных с пищеводом Барретта, и доказано, что разработанные методы позволили добиться полной реэпителизации плоским эпителием после абляции АПК пищевода Барретта у всех больных, и она происходит в 3 раза быстрее у больных, которым после абляции вводили оксид азота,



## **Основные положения, выносимые на защиту**

- Установлены механизмы влияния оксида азота на слизистую оболочку пищевода, позволяющие обосновать способ применения экзогенного оксида азота для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии.
- Доказано благоприятное лечебное действие экзогенного оксида азота на процесс репаративной регенерации кровеносных микрососудов, выражающееся в ускорении образования капилляров в 2,6 раза и процессов неоангиогенеза. Это позволило сформулировать концепцию комплексной терапии, заключающуюся в том, что NO-терапия, проводимая после абляции аргоноплазменной коагуляцией, позволяет добиться полной реэпителизации плоским эпителием в 3 раза быстрее, чем у больных группы сравнения.
- Комплексное обследование и лечение больных с пищеводом Барретта по разработанной программе позволяет предупредить рецидив заболевания в последующие 3 года.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 работ, 4 из которых в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Получен патент на изобретение «Способ эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом» №2594818 от 27 июля 2016 г. (экзогенный оксид азота инсуффлировали в пищевод после бужирования для ускорения эпителизации язв без образования рубцов).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – «Хирургия. Медицинские науки», и области исследования п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

### **Внедрение результатов диссертационной работы в практическую медицину**

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику эндоскопического отделения ГБУЗ Калининградской областной клинической больницы (236016, г. Калининград, ул. Клиническая, дом 74) и эндоскопического отделения ГКБ им. С.П.Боткина (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 5). Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре эндоскопии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа выполнялась на базе Калининградской областной клинической больницы (главный врач – к.м.н. Висков Р.В.). Автор благодарит сотрудников эндоскопического и хирургического отделений за поддержку и помощь в работе.

# Глава 1. Обзор литературы

## 1.1. Анатомо-физиологические особенности пищевода

Эпителий – это непрерывный слой клеток, выстилающих пищеварительный тракт. Под слоем эпителиальной ткани лежит соединительная ткань, содержащая капилляры, обеспечивающие питание эпителиальных клеток. Соединительнотканная пластинка отделяется от подслизистой оболочки гладкомышечной прослойкой с продольным расположением мышечных волокон (мышечная пластинка слизистой). Эпителий слизистой оболочки пищевода – многослойный плоский неороговевающий. Этот эпителий не состоит из напластований плоских клеток, как предполагалось ранее. Установлено, что клетки самого глубокого базального слоя, прилегающего к базальной мембране, имеют цилиндрическую форму. Клетки над этим слоем многогранные, и лишь у поверхности они становятся плоскими. Таким образом, лишь клетки самого поверхностного слоя в многослойном плоском неороговевающем эпителии действительно являются плоскими [15].

Для многослойного плоского эпителия характерна постоянная утрата клеток с поверхности. В толстых пластах многослойного эпителия некоторые клетки более глубоких слоев достаточно мало специализированы и поэтому они сохраняют способность делиться, и могут служить стволовыми клетками. В процессе пролиферации образующиеся новые клетки продвигаются по направлению к поверхности эпителиального пласта и специализируются для выполнения защитных функций, но, достигнув поверхности, теряют способность к делению [2, 8]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в многослойном плоском эпителии пищевода крысы клеточное деление происходит только в базальном слое эпителиальной выстилки слизистой пищевода.

## **1. 2. Восстановление эпителиального пласта слизистой пищевода**

Клетки эпителия прочно прикреплены к подлежащей поверхности. В то же время они пластичны и способны тотчас же закрывать любой открытый участок, который в норме должен быть покрыт эпителием. Для покрытия обнаженной поверхности соединительной ткани требуется образование путем митоза новых эпителиальных клеток взамен утраченных; однако клетки эпителия у краев поврежденного участка, не дожидаясь митотического деления, почти сразу начинают мигрировать к обнаженной поверхности и наползают на нее. Они так и остаются прикрепленными друг к другу в виде слоя, но утончаются и распространяются по обнаженной поверхности в форме клина. Это первый этап миграции эпителиальных клеток; второй этап – это митотические деления позади переднего края мигрирующей части эпителия; при этом образуются новые клетки, ускоряющие продвижение края и способствующие покрытию всей поверхности, которая должна быть покрыта эпителием [62, 70].

Ниже диафрагмы эпителий меняет структуру и в виде зубчатой линии переходит в однослойный цилиндрический эпителий желудка. Линия перехода располагается несколько выше анатомической кардии. В слизистой оболочке грудного отдела пищевода располагаются мелкие, поверхностные, разветвленные трубчатые железы, выделяющие слизь. В слизистой брюшного отдела пищевода имеются кардиальные железы, в которых находятся пепсинпродуцирующие париетальные клетки. Эти гормонально активные железы играют большую роль в развитии пептических язв и стриктур пищевода [62, 70].

Подслизистая основа, обеспечивающая подвижность слизистой оболочки, состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой находятся собственные железы пищевода, сосуды, нервы на пути следования в слизистую оболочку, а также эктопические островки слизистой оболочки желудка величиной 1–2 мм.

Эти эктопические островки встречаются главным образом в нижней трети пищевода и могут играть роль в образовании кист, эзофагита и язв пищевода.

### **1.3. Эпидемиология пищевода Барретта**

В начале 1990-х годов отмечено увеличение количества больных с ПБ и аденокарциномой пищевода, что объясняется широким внедрением в клиническую практику эндоскопических методов исследования [16]. N. Barrett [84] установил что аденокарцинома при пищеводе Барретта в своем развитии проходит следующий путь: от метаплазии к дисплазии низкой степени, затем к дисплазии высокой степени, исходом которой является аденокарцинома.

У больных с ГЭРБ ПБ встречается в 5-12% случаев [102, 173] У пациентов с эзофагитом ПБ диагностируется в 5-30% случаев [4]. А.С.Трухманов [69] при обследовании больных с эрозивным эзофагитом обнаружил цилиндроклеточную метаплазию эпителия пищевода в 64% случаев, при этом дисплазия низкой степени диагностирована у 75% пациентов.

К факторам риска развития пищевода Барретта относятся: возраст больных старше 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, длительный (> 13 лет) анамнез симптомов ГЭРБ (изжога), высокая секреция соляной кислоты и высокое содержание желчных кислот в рефлюктате, ожирение (абдоминальное), курение [196].

### **1.4. Этиопатогенез пищевода Барретта**

Этиология пищевода Барретта не известна. Считается, что длительное (> 13 лет) течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) приводит к развитию ПБ [91, 138]. При ГЭРБ имеют место недостаточность антирефлюксного барьера, снижение химического клиренса пищевода, связанное с уменьшением нейтрализующего действия слюны. Были проведены

исследования [24, 223] по изучению роли слюны в развитии ПБ и установлено, что при рефлюкс-эзофагите секреция EGF (эпидермального фактора роста) снижается, тогда как высокое содержание EGF предотвращает развитие ПБ и аденокарциномы пищевода

Вследствие длительно существующей ГЭРБ желудочный сок постоянно контактирует с многослойным плоским эпителием пищевода. У части пациентов с ПБ диагностируется повышенная кислотность желудочного сока. За счет дуоденогастрального рефлюкса в желудок поступают желчь и пищеварительные ферменты поджелудочной железы [221].

Рефлюксат приводит к усилению активности протеинкиназ, которые повышают митогенную активность клеток и их пролиферацию и угнетают апоптоз в пораженных участках пищевода [48]. Слизистая оболочка пищевода неспособна противостоять повреждающему действию рефлюксата, что приводит к развитию метаплазии, нарушению опорожнения желудка и повышению внутрибрюшного давления [13, 19, 41, 104, 175].

Специализированный цилиндрический эпителий ПБ развивается из стволовых клеток – предшественников или полипотентных стволовых клеток. Они располагаются в выводных протоках кардиальных желез пищевода. Они мигрируют в очаги повреждения слизистой оболочки пищевода, дифференцируются в клетки цилиндрического эпителия и замещают многослойный плоский эпителий [64]. До настоящего времени неизвестно, как быстро цилиндрические клетки заселяют слизистую оболочку дистального отдела пищевода – в течение нескольких недель или нескольких лет.

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о влиянии инфекции *H.pylori* на развитие ПБ и аденокарциному пищевода [22]. Рекомендации, принятые Маастрихтским консенсусом в 2005 г., определили отсутствие какой-либо связи между инфекцией *H.pylori* и ГЭРБ [112].

Важную роль в развитии метаплазии играют нарушения иммунной системы. При рефлюкс-эзофагите в очаге воспаления Т-лимфоциты-хелперы 0-го порядка дифференцируются в Т-хелперы 1-го порядка, в результате чего выделяются провоспалительные цитокины. Наиболее важными из них является интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа). Они поддерживают воспаление в слизистой оболочке дистального отдела пищевода. Однако Т-хелперы 0-го порядка могут дифференцироваться в Т-хелперы 2-го порядка и возникают клетки, продуцирующие интерлейкин-4 и -5, благодаря которым снижается активность воспалительного процесса и происходит метаплазия многослойного плоского эпителия в цилиндрический [7, 163, 181]. Дальнейшая метаплазия цилиндрического эпителия в специализированный кишечный эпителий происходит благодаря дуоденогастральному рефлюксу [6, 192]. Таким образом, рефлюксу принадлежит ведущая роль в развитии ПБ.

У пациентов с ПБ имеет место недостаточность антирефлюксного барьера, что приводит к постоянному воздействию кислоты на слизистую пищевода [38, 46, 54, 144].

### **1.5. Клиническая картина у больных с пищеводом Барретта**

ПБ в 30% случаев протекает бессимптомно [68] и диагностируется случайно во время эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Следовательно, существует гораздо больше пациентов с ПБ, чем можно судить по наличию симптомов.

Несмотря на отсутствие патогномоничных симптомов ПБ, 70% больных беспокоят изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия, загрудинные боли, дискомфорт в эпигастральной области, что характерно для ГЭРБ [17, 52, 138]. Поэтому всем больным с ГЭРБ необходимо выполнять диагностическую ЭГДС для исключения ПБ [21, 24].

У ряда больных с ПБ без предшествующей ГЭРБ. отмечается гипосекреция со снижением эпидермального фактора роста – пептида, который замедляет заживление хронических язв [12].

Изжога определяется как жжение за грудиной. Она усиливается при наклонах, физическом напряжении, в положении лежа, при приеме пищи.

Дисфагия связана с развитием стриктуры или рака пищевода, хотя она может являться следствием воспаления и отека слизистой оболочки или присоединения двигательных нарушений пищевода. Из внепищеводных проявлений ГЭРБ встречаются симптомы фарингита и ларингита вследствие заброса небольших порций желудочного сока в глотку, гортань [14, 25].

Развитие дисфагии, кровотечения, стриктуры является показанием к эндоскопическому исследованию [67, 137, 180].

### **1.6. Диагностика пищевода Барретта**

Пациенты с симптомами ГЭРБ должны подвергаться эндоскопическому исследованию для исключения у них ПБ. Эзофагоскопия является «золотым стандартом» диагностики ПБ [5, 10, 43, 74]. Во время эндоскопического исследования определяют зубчатую линию или Z-линия – зону кардиоэзофагального перехода. При наличии цилиндроклеточной метаплазии в дистальном отделе пищевода Z-линия не совпадает с зоной кардиоэзофагального перехода, на основании чего можно заподозрить ПБ [9, 31, 49].

В 2004 году в г. Прага на 12-й Европейской гастроэнтерологической неделе Международной рабочей группой экспертов по классификации эзофагитов были разработаны критерии, на которых базируется современная диагностика границ и протяженности сегмента цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода (The Barrett Prague C&M Criteria) [191]. На основании этих критериев определяются проксимальные границы циркулярного сегмента метаплазии, его максимальная протяженность, верхняя граница наиболее длинного сегмента метаплазии, идущего от циркулярного сегмента до его верхнего края. Эндоскопист легко распознает длинные сегменты (более 3 см) цилиндрического



эпителия ПБ у 10–15% пациентов с симптомами желудочнопищеводного рефлюкса. Однако диагностика коротких сегментов ПБ (от 1 до 3 см) представляет определенные трудности [98].

Наличие у пациента аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и эрозивного эзофагита осложняет диагностику ПБ [21, 43, 182, 216]

В настоящее время применяются различные методы идентификации специализированной кишечной метаплазии при ПБ [117, 127, 198]. Для этого используют раствор Люголя [16], содержащий иод и иодистый калий, которые имеют сродство к гликогену, находящемуся в эпителии пищевода. При нанесении раствора Люголя нормальная слизистая окрашивается в зелено-коричневый цвет, участки дисплазии и метаплазии не окрашиваются.

Для окрашивания также применяют толуидиновый синий, индиго кармин и метиленовый синий [16, 94, 197]. Оптимальной является окраска метиленовым синим [90], которая позволяет наиболее точно диагностировать очаги кишечного эпителия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии, оценить их площадь и выполнять прицельную биопсию для диагностики ПБ. Однако при наличии эрозивного рефлюкс-эзофагита у пациентов с сегментом цилиндроклеточной метаплазии чувствительность окраски невысока, что обусловлено неспецифической адгезией красителя в очагах с эрозированной поверхностью [189].

Эндоскопия с помощью оптического 115-ти кратного увеличения позволяет достаточно точно диагностировать ПБ за счет выявления наиболее подходящих для биопсии участков [16].

При узкоспектральной эндоскопии световая волна лучше поглощается гемоглобином, удается детально исследовать сосудистую сеть поверхностных слоев стенки органа и определить участки с нарушением нормального сосудистого рисунка, что свидетельствует о патологическом процессе в ткани [30].

Если слизистая оболочка желудка распространяться в дистальный отдел пищевода на протяжении менее 1 см, не следует ставить диагноз ПБ. Некоторые авторы считают, что ПБ можно диагностировать только на основании обнаружения длинных сегментов цилиндрического эпителия [148]. Однако диагностические критерии, основанные только на протяженности поражений, требуют уточнения. Так, если диагностическим критерием ПБ считать участки цилиндрической метаплазии эпителия длиной 3 см, то пациенты с участками метаплазии в 2,5 см (и с потенциальным риском злокачественной трансформации) выпадают из поля зрения врача. Кроме того, не всегда однозначна оценка как результатов собственно эндоскопического исследования, так и точного места локализации самого пищеводно-желудочного перехода.

В настоящее время не установлено, равен ли риск злокачественной трансформации у больных с небольшими участками кишечной метаплазии риску канцерогенеза у пациентов с эндоскопической картиной ПБ [133, 164, 203, 220]. В отличие от эндоскопической картины выявляемого ПБ, короткие сегменты кишечной метаплазии могут быть не связаны с осложненным желудочно-пищеводным рефлюксом. Однако у пациентов с эндоскопически выявляемым ПБ желудочно-пищеводный рефлюкс чаще осложняется изъязвлением, образованием стриктур пищевода и кровотечением, чем у больных с небольшими очагами кишечной метаплазии [180].

До настоящего времени нет единого мнения о том, какое количество биоптатов является оптимальным для выявления кишечной метаплазии, однако большинство авторов считает, что следует брать не менее 4-5 биоптатов [65, 211]. Чем больше длина сегментов ПБ, тем больше вероятность выявления кишечной метаплазии при биопсии [172, 174]. Раньше считалось, что о кишечной метаплазии свидетельствует обнаружение специфических бокаловидных клеток. Для этого использовали краску "alcian blue" при pH 2.5. Однако в настоящее время гистологическая верификация бокаловидных клеток не является обязательным компонентом диагноза «пищевод Барретта»[75].

Пациентам с короткими сегментами цилиндрического эпителия в дистальном отделе пищевода рекомендуется проведение биопсии с последующим морфологическим исследованием с целью выявления специфического кишечного эпителия. Обнаружение очагов кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода является четким признаком патологии, даже если измененная слизистая оболочка занимает только небольшой участок выше пищеводно-желудочного соединения. М.Н. Johnston и соавт. [126] при выполнении эзофагоскопии обнаружили у 18% больных короткие участки кишечной метаплазии, которую могли бы пропустить, если бы не выполнили биопсию из нормальной на вид слизистой кардиоэзофагального перехода.

### **1.7. Лечение больных с пищеводом Барретта**

Целью медикаментозного лечения пациентов с ПБ является устранение симптомов ГЭРБ [45, 49, 65, 72]. Ингибиторы протонной помпы являются «золотым стандартом» медикаментозного лечения больных ПБ [16, 31, 55]. В настоящее время используют омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол. Больным с ПБ назначают более высокие дозы ИПП, чем больным с ГЭРБ, так как у них больше выражен рефлюкс кислоты [48,105]. Однако даже высокие дозы ИПП не способствуют регрессу ПБ [11].

Пациентам с ПБ могут выполняться антирефлюксные операции (в частности, фундопликации по Ниссену) [28], в том числе и с помощью лапароскопических технологий [37, 218]. Фундопликация приводит к эффективному контролю симптомов у большинства пациентов [35, 79], однако DeMeester Steven R. [97] и J.G.Hunter [120] считают, что антирефлюксные операции не способствуют элиминации предраковых изменений эпителия и не препятствуют развитию аденокарциномы пищевода.

В настоящее время широко используются различные эндоскопические технологии, так как хирургическое лечение (эзофагэктомия) сопровождается

высокой летальностью (2-10%) и большим количеством осложнений (40-50%) [27, 129, 149].

Целью лечения больных ПБ является разрушение метаплазированного/дисплазированного эпителия, который будет потом замещен плоским эпителием, не продуцирующим кислоту. Разрушение кишечной метаплазии является потенциальной стратегией, исключающей риск развития аденокарциномы пищевода [59, 76, 93, 142].

В течение последних 15 лет развиваются и модифицируются методы эндоскопической абляции [80, 86, 198, 213], которые делятся на термальные и нетермальные методы. К термальным методам относятся лазеротерапия [131, 188], аргоноплазменная коагуляция (АПК) [109, 210] и мультиполярная электрокоагуляция [110, 178, 179, 190]. К нетермальным методам относятся фотодинамическая терапия (ФДТ) [119, 166], эндоскопическая резекция слизистой [44], криотерапия [125].

Интерес к технике абляции возник при появлении методики радиочастотной абляции [85, 206]. Это подтверждают клинические исследования эффективности радиочастотной абляции в лечении высокой или низкой степени дисплазии в сочетании с резекцией слизистой при ПБ [185].

Если процедура абляции не разрушила полностью весь метаплазированный эпителий, тогда следует провести частичную абляцию с подлежащим слоем вновь образованного плоского эпителия, что способствует гибели метаплазированных желез в собственной пластинке, где они скрыты от взгляда эндоскописта. Эта метаплазия может быть потенциально злокачественной, и на этом фоне может развиваться аденокарцинома [186]. Частота, с которой эндоскопическая абляция эффективна при зародившейся метаплазии, недостаточно изучена. Не ясно, развивается ли неоплазма из неопластических желез, которые уже были в подслизистом слое до абляции, или из нормальных желез [113, 209].

АПК – метод бесконтактного высокочастотного монополярного воздействия через поток ионизированного газа (аргона), который называют аргоновой плазмой [156, 168]. Впервые АПК через гибкий эндоскоп применил D.Storek et al. [199]. К.Е.Grund [116] представил первый клинически опыт по применению аргоноплазменной коагуляции через гибкий эндоскоп в 1997 году. Установка для проведения АПК включает в себя генератор высокочастотного тока, баллон с аргоном, флоуметр, гибкие зонды, содержащие вольфрамовые монополярные электроды. Скорость подачи аргона колеблется от 0,1 до 9,5 л/мин, а мощность – от 1 до 120 W. Газ и электрический ток подаются синхронно, благодаря чему аргон становится ионизированным. Производят коагуляцию наиболее близко расположенного участка с помощью потока плазмы. Зона коагуляции при АПК составляет от 1 до 3 мм [109, 147]. Глубина повреждения стенки также зависит от физических характеристик тканей конкретного органа. Глубина повреждения стенки пищевода зависит только от продолжительности воздействия, независимо от установок генератора [36, 208]. Осложнения АПК были только в тех случаях, когда использовалась форсированная коагуляция [92, 184].

М. Milashka и соавт. [153] использовали для абляции новый АПК-2, идентичный АПК «PRECISE» и АПК «PULSED» и не имели осложнений. Описано применение АПК в сочетании с антирефлюксными операциями [155, 205].

Для абляции ПБ применяют ФДТ с фотосенсибилизаторами фотофрином или 5-аминолевуленовой кислотой и лазером [82, 154, 193]. GA.Prasad и соавт. [170] и S.Van и соавт. [81] провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование и установили, что 5-летняя выживаемость больных раком пищевода, получавших ФДТ, равна таковой у пациентов, которым выполняли эзофагэктомию. Однако и ФДТ не лишена осложнений, к которым относятся боль в груди, тошнота, повышенная светочувствительность в течение нескольких недель и стеноз пищевода [194].

Для лечения ПБ с дисплазией высокой степени предназначен способ эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) [101, 147, 162, 200]. Эндоскопическую резекцию слизистой иногда выполняют вместе с фотодинамической терапией [165]. ЭРС может осложняться кровотечением или перфорацией пищевода.

### **1.8. Оксид азота**

В 1998 г. группа американских авторов R.F.Furchgot, L.J.Ignarro, F.Murad за работу «Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечнососудистой системе» получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии [122, 150].

Крупнейшим событием в области физиологии было установление того факта, что оксид азота регулирует разнообразные биологические и физиологические процессы [1, 61]. Источником оксида азота является аминокислота – L- аргинин [3, 53]. Оксид азота, вырабатываясь в одних клетках, регулирует функции других клеток [58, 150].

Оксид азота – это короткоживущее (от 5 до 30 сек.) в условиях *in vivo* плохорастворимое, газообразное неорганическое соединение. Он может окисляться или соединяться с другими биомолекулами.

Оксид азота во влажной среде может соединяться с супероксидным анионом ( $O_2^-$ ) и трансформироваться в пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), обладающий бактерицидным действием [74, 145]. Синтезируемый фагоцитами оксид азота способствует гибели фагоцитированных микроорганизмов [77, 159].

Оксид азота угнетает синтез белка и коллагена в мышечных клетках [130], митоз клеток и пролиферацию атипических клеток [157], регулирует апоптоз при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани. Он, возможно, активирует антиоксидантную защиту [51].

Являясь антикоагулянтом, NO подавляет адгезию и активацию специфических гемопоетических клеток, в том числе тромбоцитов и лейкоцитов, [134, 135, 167]. Проницаемость слизистых оболочек повышается при дефиците оксида азота. Протективная роль NO обеспечивается повышением кровотока,

стабилизацией функции тучных клеток и эпителия [78]. Оксид азота нормализует микроциркуляцию [18, 73].

Одной из основных проблем восстановления трофики пищевода в результате появляющихся изъязвлений слизистой оболочки после АПК является процесс неоангиогенеза, т.е. формирование новых сосудистых образований. Это обеспечивается как раскрытием предшествующих коллатералей, так и «прорастанием» новых сосудов (неоангиогенез) [18, 56, 73]. Ангиогенез является фундаментальным процессом регуляции системы кровообращения [222]. Основными медиаторами ангиогенеза являются: фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-бета.

Эндотелиоциты играют ведущую роль в процессе неоангиогенеза. В результате контактного торможения популяции эндотелиальных клеток в норме имеют низкие показатели пролиферативной активности. Однако в условиях репаративной регенерации митотическая активность этих клеток возрастает, что способствует новообразованию капиллярных сетей [70].

Все эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла во всех органах пищеварительной системы продуцируют оксид азота. Известно, что эндотелиальные клетки влияют на процессы коагуляции и тромбоза, и именно от оксида азота зависит этот процесс [53, 60, 61]. Эндотелий микрососудов проницаем для воды и водорастворимых веществ. Через клеточную мембрану эндотелиоцитов проникает наибольшее количество жидкости. Большая часть жидкости проникает благодаря наличию системы гидрофильных коммуникаций – плазмолеммальных пузырьков, трансэндотелиальных каналов и фенестр [3].

Плазмолеммальные пузырьки транспортируют белковые молекулы с молекулярной массой от 2000 дальтон и выше [1, 70].

Плазмолеммальные пузырьки, связанные с цитолеммой, называются кавеолами. На сколах, прошедших вдоль цитолеммы эндотелиоцита, устья кавеол обнажаются на большой поверхности ее разлома [2, 3].

Для изучения трансэндотелиального массапереноса кровеносных микрососудов и мембранно-цитоскелетных взаимоотношений используют метод криофрактографии, разработанный в конце 50-х – начале 60-х годов прошлого столетия. Были разработаны критерии криофрактографической идентификации кавеол, частоты и вида их распределения в клетках эндотелия.

Оксид азота играет физиологическую роль в поддержании кровоснабжения и целостности эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта усиливается за счет подавления оксида азота [29].

NO можно рассматривать как сигнальную молекулу пищеварительной системы, так как оксид азота стимулирует расслабление гладких мышц [78, 107, 136].

Источником NO в желудочно-кишечном тракте могут быть эпителиальные клетки, сосудистый эндотелий, гладкомышечные и тучные клетки, форменные элементы крови. [60, 87, 222].

В гладкой мускулатуре дистального отдела пищевода действие NO проявляется на уровне миоцита, происходит релаксация гладкомышечных клеток и, как следствие - снижение функции антирефлюксного барьера [42, 96, 118, 176].

Производство оксида азота при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта различна.

Существует три конституциональных изоформы NOS – нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и стимулируемая или индуцируемая (iNOS).[204].

Нейрональная (nNOS) определяется во всех отделах пищеварительной трубки, ингибирует неадренергическую нехолинергическую релаксацию гладких мышц [177]. Источником эндотелиальной (eNOS), которая способствует



вазодилатации, являются эндотелиальные клетки артериальных и венозных сосудов, гладкомышечные клетки пищеварительного тракта [26, 106].

Источником iNOS являются макрофаги и эпителий, а также многие клетки организма. в ответ на воздействие микроорганизмов, цитокинов и ряда других активирующих факторов. Индуцируемая (iNOS) вырабатывает значительные количества NO, обладающего провоспалительным и повреждающим действием [160]. NO, производимый iNOS, совместно с вазоинтестинальным пептидом (ВИП) и АТФ способствует релаксации гладких мышц [99, 128]. Наибольшее количество iNOS содержится в клетках воспаления, эпителии толстой кишки и миэнтеральных нейронах [123].

Недостаточное количество NO eNOS способствует повреждению при ишемии и ведет к нарушению барьерной функции пищеварительного тракта [151].

Установлено, что NO влияет на аккомодацию проксимальных отделов желудка после приема пищи. Этим объясняется назначение пациентам с функциональной диспепсией и дефектом фундальной аккомодации пищи нитратов [132, 201].

На основании изучения биологической роли оксида азота разрабатываются фармакологические средства, которые могут регулировать уровень оксида азота в клетках и тканях [39].

Исследования, проведенные S. Fiorucci [108], доказали, что при длительном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов доноры NO защищают слизистые оболочки от изъязвлений и ускоряют репарацию. Эти исследования послужили основанием для изготовления пероральных лекарственных форм преднизолона, аспирина, индометацина, содержащих NO [158, 202]. При растворении в желудке этих лекарственных препаратов происходит высвобождение оксида азота, который снижает их ульцерогенное действие на слизистую оболочку.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при которых преобладают апоптоз эпителия и воспаление, отмечается гиперпродукция NO iNOS [207].

В настоящее время можно влиять на активность NO добавлением аргинина, применением активаторов NOS, донаторов NO, антиоксидантов или ингибиторов фосфодиэстеразы. Для подавления NO-сигнального пути используют ингибиторы NOS и гуанилатциклазы.

Отечественные ученые пошли по пути изучения экзогенного оксида азота. В 1997 г. инженерами МГТУ им. Н.Э.Баумана был создан воздушно-плазменный аппарат «Плазон» для деструкции и коагуляции тканей [56, 60]. При испытании прибора в МНИИОИ им. П.А.Герцена при обработке длительно незаживающих ран было обнаружено, что в процессе обработки ран выделялся оксид азота. Оказалось, что аппарат «Плазон» вырабатывает оксид азота из воздуха [29]. Благодаря созданию аппарата «Плазон» был разработан новый способ лечения ран и раневой инфекции. Работа была удостоена премии Правительства РФ 2003 года в области науки и техники.

В дальнейшем эндоскописты начали применять оксид азота для лечения эрозивно-язвенных и воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиального дерева, а также для остановки кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вводя NO через эндоскопические приборы и пункционные иглы [40, 57, 72, 88].

### **1.9. Мониторинг пациентов с пищеводом Барретта**

Пациенты с ПБ подлежат динамическому наблюдению с целью выявления дисплазии и раннего рака пищевода [47, 146]. По данным ряда авторов [187], частота развития рака пищевода не зависит от длины сегмента ПБ. Это является основанием для динамического наблюдения пациентов не только с длинными, но и с короткими сегментами ПБ. Дисплазия является эффективным индикатором риска развития рака пищевода. Если дисплазия отсутствует при двух последовательных ЭГДС, тогда контрольную ЭГДС следует выполнять 1 раз в 3 года. Дисплазии низкой степени является показанием к контрольной ЭГДС 1 раз в год [195], дисплазия высокой степени является показанием к повторной ЭГДС с множественными биопсиями [89]. Если при морфологическом исследовании

биопсийного материала обнаружена фокальная дисплазия высокой степени, следует выполнять ЭГДС 1 раз в 3 месяца [183]. При мультифокальной дисплазии высокой степени необходимо выполнение оперативного вмешательства, а при наличии дисплазии слабой степени – эндоскопической резекции слизистой [196].

В заключение следует отметить, что профилактика и ранняя диагностика аденокарциномы пищевода зависят от своевременного выявления и адекватного лечения больных с ПБ – предракового заболевания пищевода [36]. Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что диагностика ПБ до настоящего времени представляет определенные трудности. Не установлены четкие показания к эндоскопическому лечению больных с ПБ. Каждый способ лечения чреват развитием осложнений. После абляционной терапии нормальный многослойный плоский эпителий пищевода восстанавливается в различные сроки – от 6 месяцев и более. Однако, несмотря на хорошие результаты, получаемые при лечении больных с ПБ с помощью эндоскопических методов, они иногда осложняются развитием стриктур пищевода и длительной эпителизацией язв после абляционной терапии.

В доступной нам литературе мы не нашли указаний на использование экзогенного оксида азота в комплексной диагностике и лечении больных с ПБ.

## Глава II. Клиническая характеристика обследованных больных, методы диагностики и лечения

### 2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование были включены пациенты, у которых во время диагностической эзофагоскопии был диагностирован пищевод Барретта.

За период с 2013 г. по 2017 г. в эндоскопическом отделении Калининградской областной клинической больницы эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) была выполнена 92 больным с пищеводом Барретта. В дальнейшем из исследования были исключены 2 больных, у которых на фоне ПБ диагностирована аденокарцинома, и 4 пациентов молодого возраста с ультракороткими сегментами ПБ (менее 1 см), которым проводили курсы терапии оксидом азота. Таким образом, комплексное эндоскопическое лечение проведено 86 больным. Мужчин было 59, женщин 27 в возрасте от 17 до 65 лет. Средний возраст составил 51,9 лет. Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение больных с ПБ по возрасту и полу

| Возраст/Пол | До 20 лет   | 21 – 30     | 31 – 40       | 41 – 50       | 51 – 60       | Старше 60   |
|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Мужчины     | 1<br>(1,2%) | 8<br>(9,3%) | 10<br>(11,6%) | 18<br>(20,9%) | 14<br>(16,3%) | 8<br>(9,3%) |
| Женщины     | -           | -           | 5<br>(5,8%)   | 10<br>(11,6%) | 12<br>(13,9%) | -           |
| Итого       | 1<br>(1,2%) | 8<br>(9,3%) | 15<br>(17,4%) | 28<br>(32,5%) | 26<br>(30,2%) | 8<br>(9,3%) |

Как видно из таблицы 1, ПБ чаще встречался у мужчин в любом возрасте (от 21 до 60 лет и старше) – (59 пациентов – 68,6%), тогда как у женщин пик заболеваемости приходился на возраст от 31 до 60 лет (27 больных – 25,5%).

Нами проанализированы клинические симптомы у больных с установленным клиническим диагнозом пищевод Барретта (таблица 2).

Таблица 2

## Клинические симптомы, выявленные у 86 больных с ПБ

| Симптомы                               | Количество больных | Частота симптомов<br>в % |
|--|--------------------|--------------------------|
| Изжога                                 | 49                 | 60                       |
| Отрыжка                                | 12                 | 13,9                     |
| Срыгивание                             | 8                  | 9,3                      |
| Дисфагия                               | 5                  | 5,8                      |
| Боли за грудиной                       | 6                  | 7                        |
| Дискомфорт в<br>эпигастральной области | 10                 | 11,6                     |
| Жалоб не предъявляли                   | 14                 | 16,3                     |

Как видно из таблицы 2, преобладающим клиническим симптомом была изжога, которая беспокоила 49 больных (60%). Отрыжку отмечали 12 пациентов (13,9%), срыгивание после приема пищи – 8 (9,3%), периодическое затруднение при прохождении пищи (дисфагия первой степени) – 5 (5,8%), боли за грудиной при прохождении твердой пищи (непостоянные) – 6 (7%), дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи - 10 больных (11,6%). Жалоб не предъявляли 14 пациентов (16,3%).

Сопутствующие заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3

## Сопутствующие заболевания у 86 больных с ПБ

| Сопутствующие<br>заболевания             | Количество больных | %    |
|--|--------------------|------|
| Язвенная болезнь желудка<br>и 12-ти п.к. | 13                 | 15,1 |
| Желчнокаменная болезнь                   | 10                 | 11,6 |
| Хронический панкреатит                   | 18                 | 20,9 |
| Гипертоническая болезнь                  | 19                 | 22,1 |
| Ишемическая болезнь<br>сердца            | 8                  | 9,3  |
| Сахарный диабет                          | 9                  | 10,5 |
| Без патологии                            | 9                  | 10,5 |
| Всего                                    | 86                 | 100  |

## **2.2. Методы диагностики**

Всем больным выполняли клинико-лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ мочи, анализ крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, гепатиты), ЭКГ, рентгенограмму органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, определяли кислотопродуцирующую функцию желудка и *H.pylori*.

### **2.2.1. Эзофагогастродуоденоскопия**

Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) видеоэндоскопом фирмы «Fujinon» EG-530WR (Япония) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/10656 от 10.06.2011, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения).

Для выполнения диагностической эзофагоскопии все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от того, проводилось ли исследование в среде оксида азота или в обычных условиях с введением в пищевод воздуха. В каждой группе было по 43 пациента.

ЭГДС проводили в эндоскопическом отделении под местной анестезией 4-5 мл 10% раствора лидокаина (Регистрационное удостоверение № ЛС – 001975 от 25.07.2011, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения). Во время ЭГДС определяли цвет и характер изменений слизистой оболочки пищевода, расположение и вид зубчатой линии, функцию кардиального сфинктера, наличие ГЭРБ, количество и длину сегментов пищевода Барретта, оценивали изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке.

### **2.2.2. Биопсия**

Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода затрудняют идентификацию ПБ. В процессе длительного использования экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» - плазменного скальпеля-коагулятора, который

вырабатывает оксид азота из воздуха (Регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00583 от 09 августа 2007г., Федеральная Служба надзора в сфере здравоохранения и социального развития) (рисунок 1), было обнаружено, что при инсуффляции оксида азота меняли свою окраску некоторые участки слизистой оболочки дистального отдела пищевода – они приобретали более яркую окраску и изменялся характер рельефа.

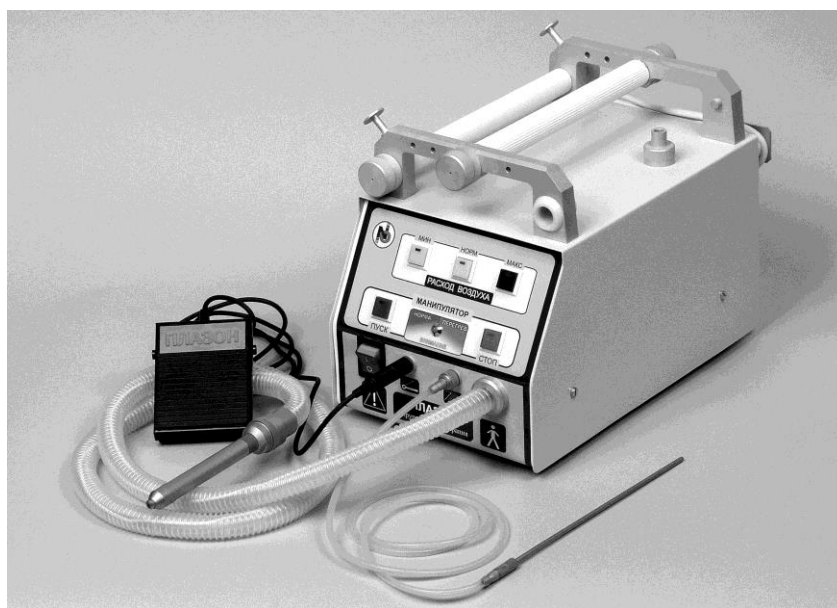


Рисунок 1. Аппарат «Плазон»

Источник:<http://www.noxlab.ru/php/index.phpnew=3&var0&top=1>.

Для того, чтобы определить, с чем связано изменение окраски ткани, исследовали биоптаты, взятые из участков ярко окрашенной слизистой до и после сеансов NO-терапии у 20 больных, и изучали изменения тканевого дыхания и энергетического потенциала клеток. С этой целью мы изучили влияние оксида азота на митохондрии с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ), так как функциональное состояние митохондрий влияет на тканевое дыхание.

Для определения количества сукцинатдегидрогеназы (СДГ) применили метод Нахласа, количества лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы (ГЛ-6-ФД) – метод Гесса.

В биоптатах, взятых из ярко окрашенной слизистой, количество сукцинатдегидрогеназы (СДГ) составило 0,9 у.е., лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 1,3 у.е., глюкоза-6-днгидрогеназа (ГЛ-6-ФД) – 1,1 у.е. Эти данные свидетельствуют о преобладании процессов анаэробного дыхания, которое требует больших энергетических затрат клетки, о чем свидетельствует низкое содержание ГЛ-6-ФД.

После терапии оксидом азота эти показатели повысились: СДГ – 1,9 у.е., ЛДГ – 1,6 у.е., ГЛ-6-ФД – 3,2 у.е. Эти данные свидетельствуют о значительной оксигенации тканей.

При анализе электронограмм до обработки слизистой оболочки пищевода оксидом азота установлено, большинство крист, находящихся в митохондриях, фрагментировано, их немного и они расположены редко (рисунок 2).

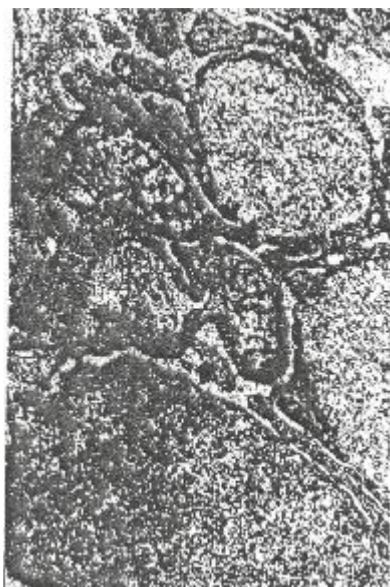


Рисунок 2. Митохондрии имеют неправильную форму, нечеткие контуры, с небольшим количеством фрагментированных, редко расположенных крист (до терапии оксидом азота). Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ).



На фоне NO-терапии увеличилось количество митохондрий. Кристы в них четкие, количество крист в митохондриях значительно возросло (рисунок 3). Следовательно, клеточное дыхание заметно активизировалось, клетка стала получать максимальное количество энергии, в связи с чем окраска ткани изменилась.



Рисунок 3. Кристы в митохондриях четкие, количество крист и митохондрий значительно возросло (на фоне NO-терапии) (ТЭМ).

Способ осуществляется следующим образом. Оксид азота инсuffлируют в пищевод. Время инсuffляции – 1 минута, содержание оксида азота в газовом потоке – 300 ppm. После этого выявляют участки с измененным характером рельефа и более яркой окраской по сравнению с окружающей слизистой. Из участков с измененной окраской слизистой выполняют биопсию.

Биопсию также выполняли до начала лечения оксидом азота и после применения NO-терапии на 1, 3, 5 и 7 сутки от начала лечения.

У пациентов группы сравнения для дифференциации нормальной и патологически измененной слизистой оболочки использовали NBI-технологию (рисунок 4, 5).

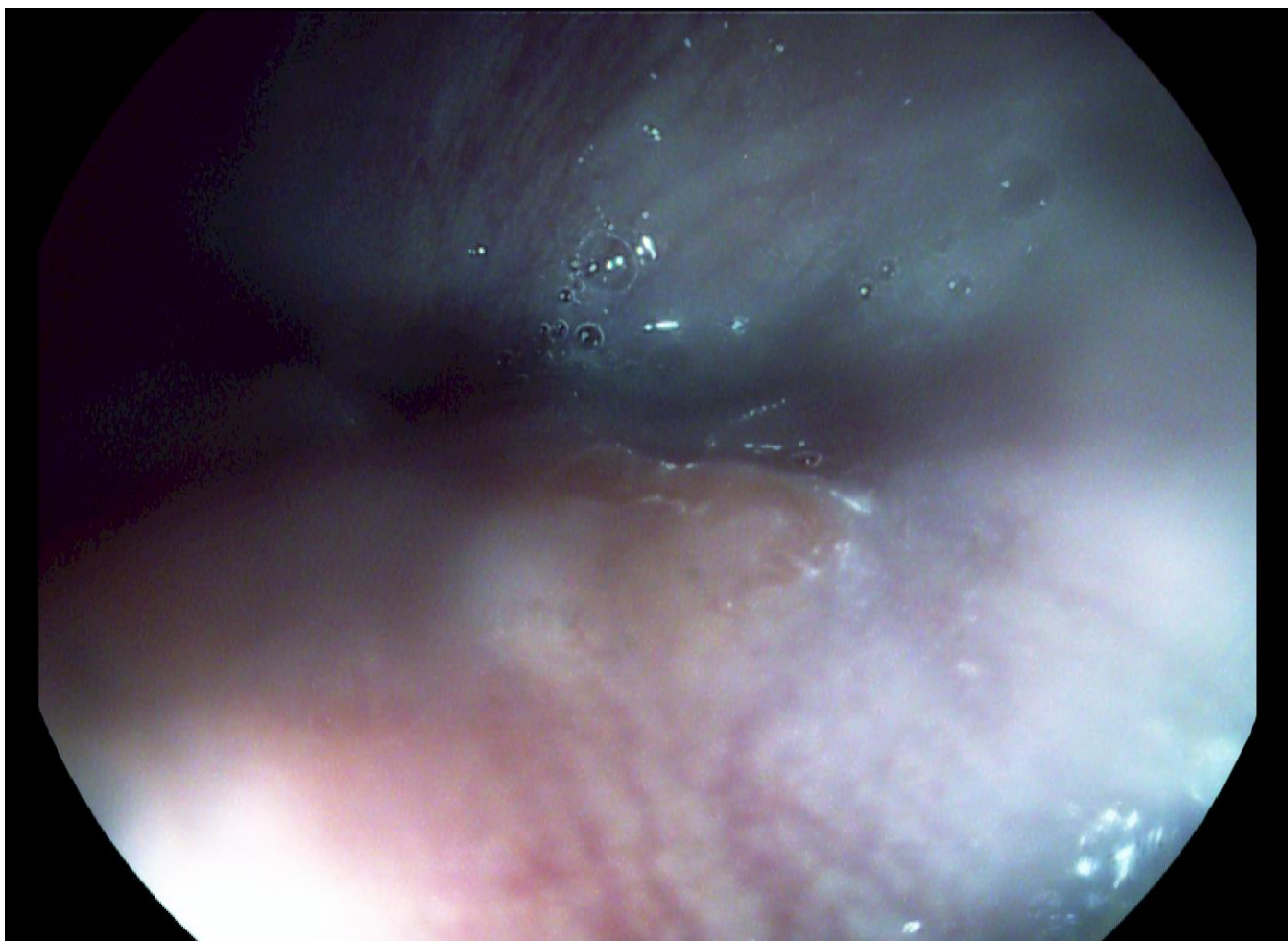


DATE:16/May/2014 13:24:35  
ID:123  
COMMENT: polip

Doctor:Grineva  
NAME:ivanov

Age:23 Sex:m

Рисунок 4. Больной И., 23 лет, а/к 6782/13. Пищевод Барретта. Эндофото в белом свете.



DATE:16/May/2014 13:26:12  
ID:123  
COMMENT: polip

Doctor:Grineva  
NAME:ivanov

Age:23 Sex:m

Рисунок 5. Тот же больной. Эндофото с использованием NBI-технологии

### ***2.2.3. Определение кислотопродуцирующей функции желудка***

Всем пациентам проводили эндоскопическую топографическую пристеночную рН-метрию с помощью отечественного ацидогастрометра «АГМИ-01» ( «Исток-Система», г. Фрязино Московской области) и использовали эндоскопические рН-метрические зонды.

Преимуществом метода эндоскопической пристеночной рН-метрии является возможность определять точки для измерения кислотности под контролем зрения [16, 30]. Метод не увеличивает продолжительность эндоскопического исследования. Пристеночная рН-метрия дает возможность полноценно оценить кислотность натошак и ощелачивающую функцию антрального отдела желудка. Использование рН-зонда с кольцевым электродом позволяет значительно повысить точность исследования и сократить время его проведения до 1 минуты. На основании полученных данных рН в теле и своде желудка можно судить о состоянии кислотообразования. Так, для анацидного состояния характерна  $\text{pH} > 5,0$ ; при гипоацидном состоянии показатели рН колеблются от 5,0 до 2,1; при нормаацидном состоянии – от 1,2 до 2,0; при гиперацидном состоянии  $\text{pH} < 1,2$ .

В антральном отделе желудка происходит нейтрализация хлористоводородной кислоты щелочным секретом желез, в связи с этим рН в этом отделе выше. О выраженности кислотообразующей функции желудка судят по разности рН антрального отдела и тела желудка. Для компенсированного ощелачивания характерна разность рН 2,1 и более, для субкомпенсированного – 1,0 – 2,0, для декомпенсированного – 1,0 и менее.

#### **2.2.4. Определения *Helicobacter pylori***

У всех пациентов определяли *H. pylori* с помощью дыхательного уреазного теста. Он заключается в определении в выдыхаемом воздухе изотопов С13 или С14. Больной принимает внутрь меченую мочевины. Если в желудке есть *H. pylori*, меченая мочевины разлагается, выделяя углекислый газ, содержащий меченый углерод. Больной выдыхает в специальный контейнер и по составу выдыхаемого воздуха на тест-системе *ХЕЛИК* с цифровым аппаратом определяют наличие или отсутствие *H. pylori*. Если дельта  $>5$ , пациент инфицирован *H. pylori*.

### **2.2.5. Иммуногистохимическое исследование эндотелия микрососудов пищевода**

Для определения влияния оксида азота на пролиферативную активность эндотелия микрососудов пищевода проводили иммуногистохимическое исследование на биопсийном материале, выполненном у 12 пациентов до и после каждого сеанса NO-терапии. Подготовка препаратов включала следующие этапы: отмывание в метаноле фиксированных в метакарне образцов и заливание в парапласт (PolysciencInc.,США). Срезы с парапластовых блоков получали на микротоме «Autocut» (Reichert-Jung, Австрия), депарафинировали в толуоле и регидратировали в метаноле нисходящей концентрации и воде. Затем препараты обрабатывали 3% перекисью водорода (30 мин) для инактивации эндогенной пероксидазной активности. После этого срезы промывали фосфатно-солевым буфером (0,1 М рН 7,4) с 0,05% Tween-20. На приготовленные срезы наносили раствор первых моноклональных антител ковалентных ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), полученных от мышей.

### **2.2.6. Кривофрактографическое исследование эндотелия микрососудов пищевода**

С помощью метода криофрактографии мы изучали влияние оксида азота на функциональную активность эндотелиальных клеток микрососудов пищевода на биопсийном материале, взятом у 12 пациентов до и после каждого сеанса NO-терапии. Образцы для криоскальвания вначале подвергали химической криофиксации, затем его пропитывали криопротектантом и в охлажденном фреоне быстро замораживали. Скальвание образца, находящегося в стеклообразном состоянии, выполняли методом срезывания.

## **2.3. Методы лечения**

### **2.3.1. Консервативная терапия**

Консервативное лечение больных с ПБ направлено на устранение повреждающего действия кислого желудочного содержимого и желчных кислот на пищевод. С этой целью назначали нексиум 20 мг 1 раз в сутки либо париет 20 мг 1 раз в сутки. Если при контрольном осмотре через 6 месяцев не отмечено положительной динамики, предлагали повторить курс консервативной терапии с повторным осмотром через 3 мес.

### **2.3.2. Местное эндоскопическое лечение**

Показаниями к эндоскопической абляции ПБ явилось отсутствие положительной динамики или отрицательная динамика на фоне консервативной терапии в течение 9 – 12 мес.

Эндоскопическую абляцию выполнили 86 больным, из них под местной анестезией с премедикацией 0,1% раствором атропина сульфата у 69 человек, под общим обезболиванием – у 17 пациентов. Мы предпочитаем выполнять абляцию АПК под местной анестезией для того, чтобы поддерживать постоянный контакт с пациентом. В процессе выполнения абляции больные жалоб не предъявляли.

Использовали АПК коагулятор ERBE и нож ERBE (преимущественно с боковой подачей аргона - APC-Sonde 2200SC, реже – с торцевой APC-Sonde 2200A) APC2 ERBE рабочие настройки: PulsedAPC, эффект -2, макс вт -55 (рисунок 6). Расход аргона 1,5 (настройки менялись по ситуации).





Рисунок 6. Аргонплазменный коагулятор ERBE

Абляцию выполняли следующим образом. Вначале приподнимали слизистую высокомолярным раствором рефортан ГЭК 10% с помощью игольчатого инъектора фирмы «Олимпас» для отделения слизистого слоя от подслизистого (рисунок 7, рисунок 8). Затем выполняли постановку меток АПК по краям сегментов пищевода Барретта (рисунок 9). Далее производили АПК слизистого слоя до подслизистого на всем сегменте с захватом нормальной слизистой пищевода проксимально на 2-3 мм (рисунок 10). Затем механически удаляли коагуляционный струп дистальным колпачком эндоскопа и отмывали (рисунок 11). Оценивали глубину коагуляции. Осложнений не было. У 5 больных группы сравнения в течение первых суток после АПК сохранялись боли за грудиной, которые самостоятельно проходили.



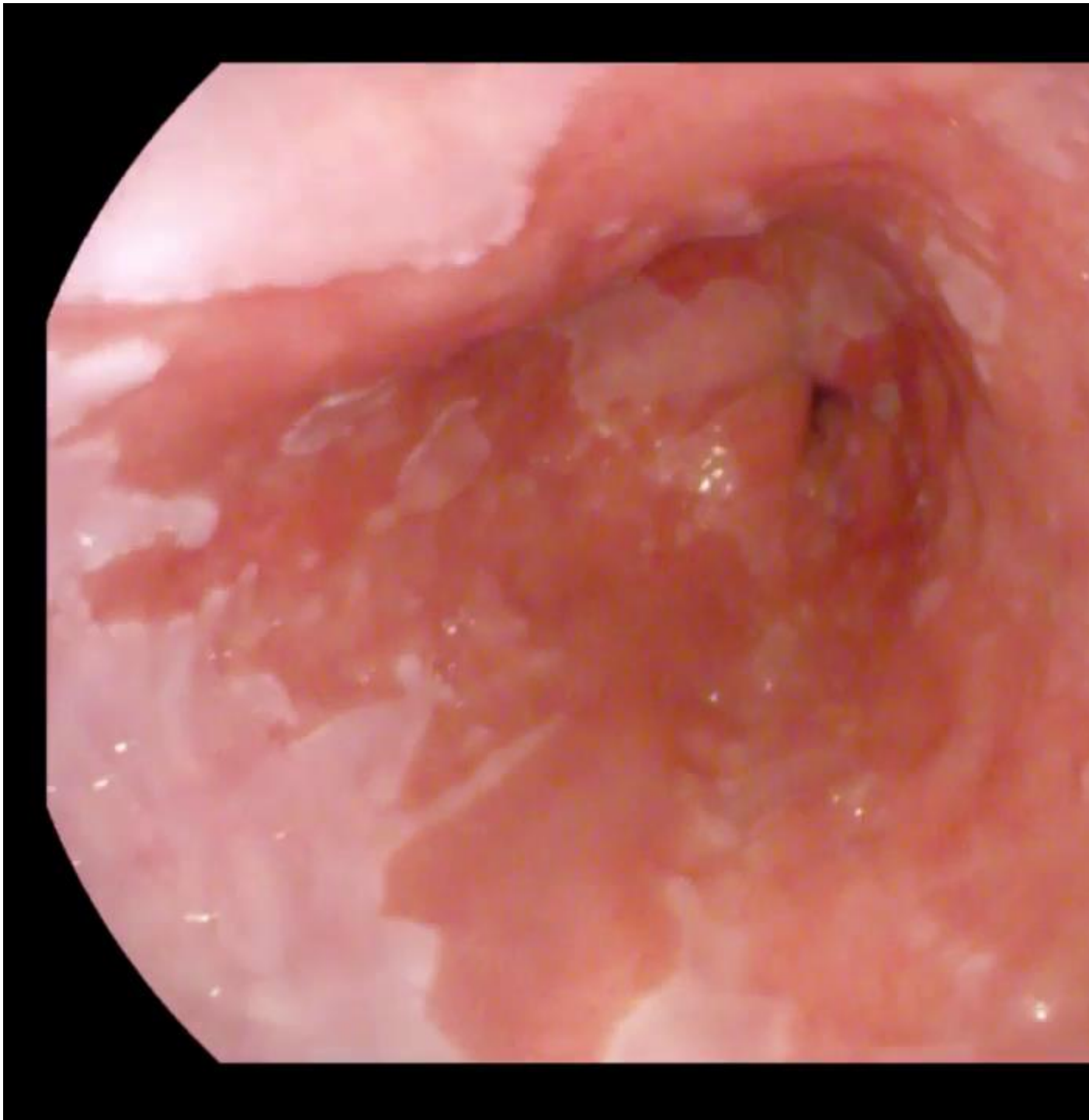


Рисунок 7. Больной Ю., 23 лет, а/к 390/2013. Пищевод Барретта, циркулярное поражение (до абляции). Эндофото

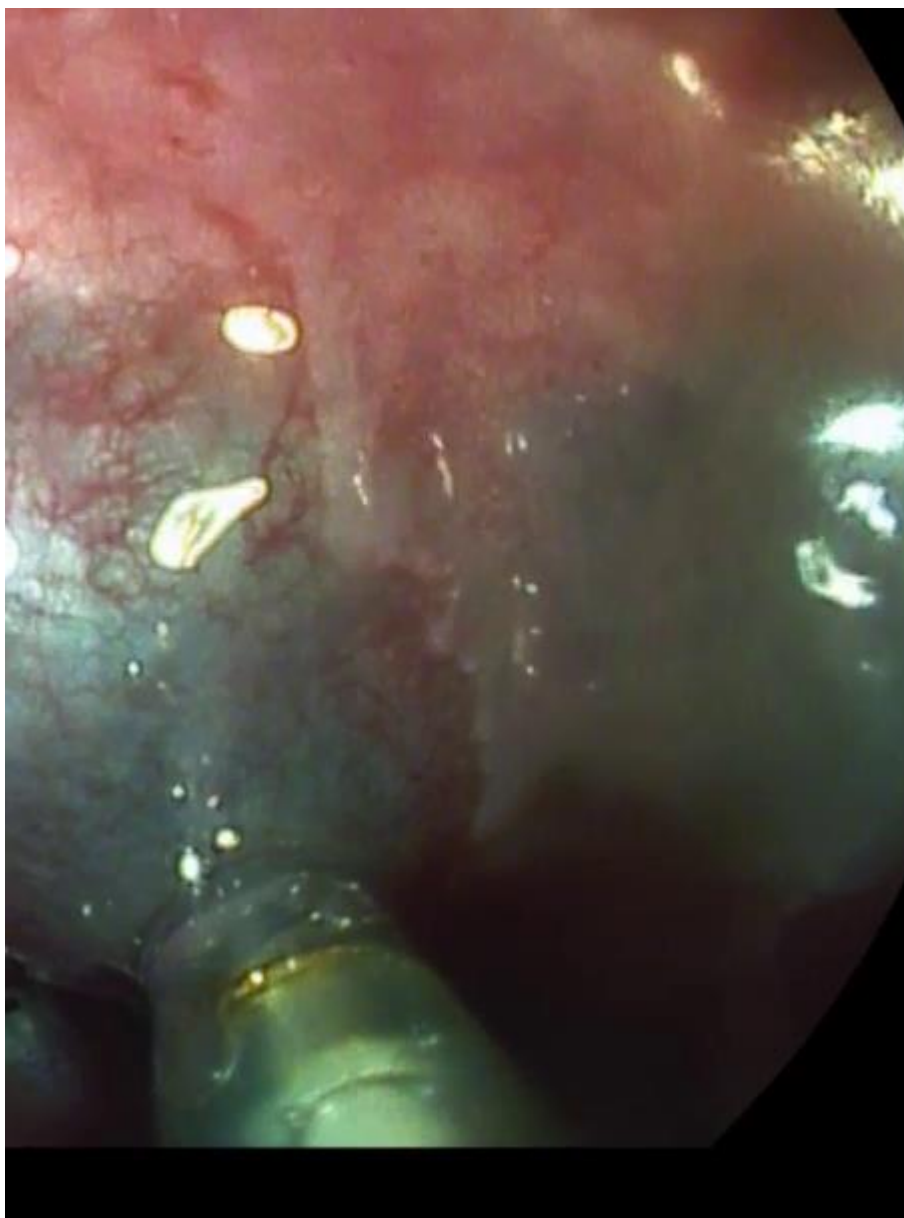


Рисунок 8. Тот же больной. Формирование подушки высокомолярным раствором рефортан ГЭК 10% с помощью игольчатого инъектора фирмы «Олимпас» для отделения слизистого слоя от подслизистого. Эндофото

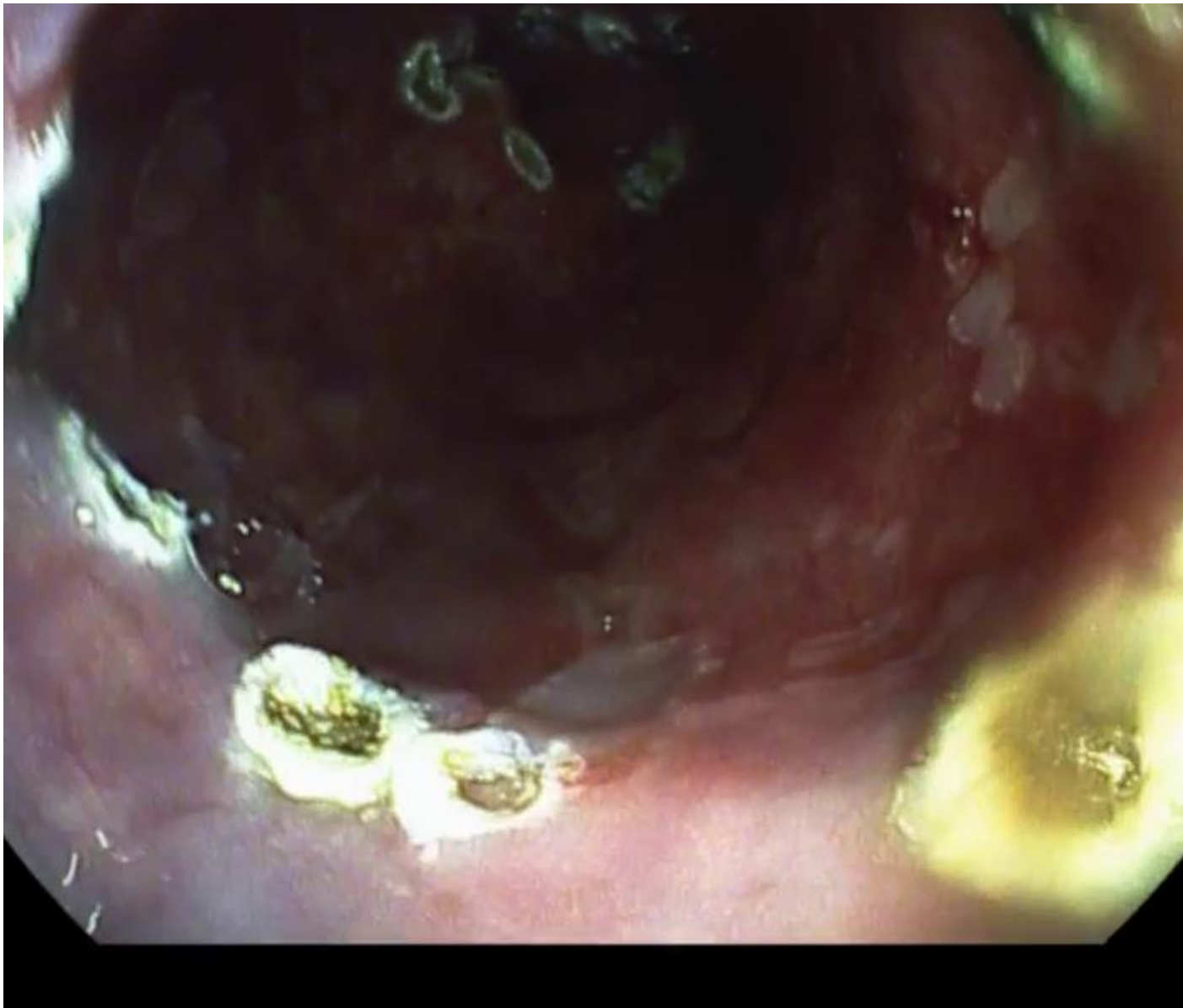


Рисунок 9. Тот же больной. Постановка меток АПК по краям сегментов пищевода Барретта. Эндофото

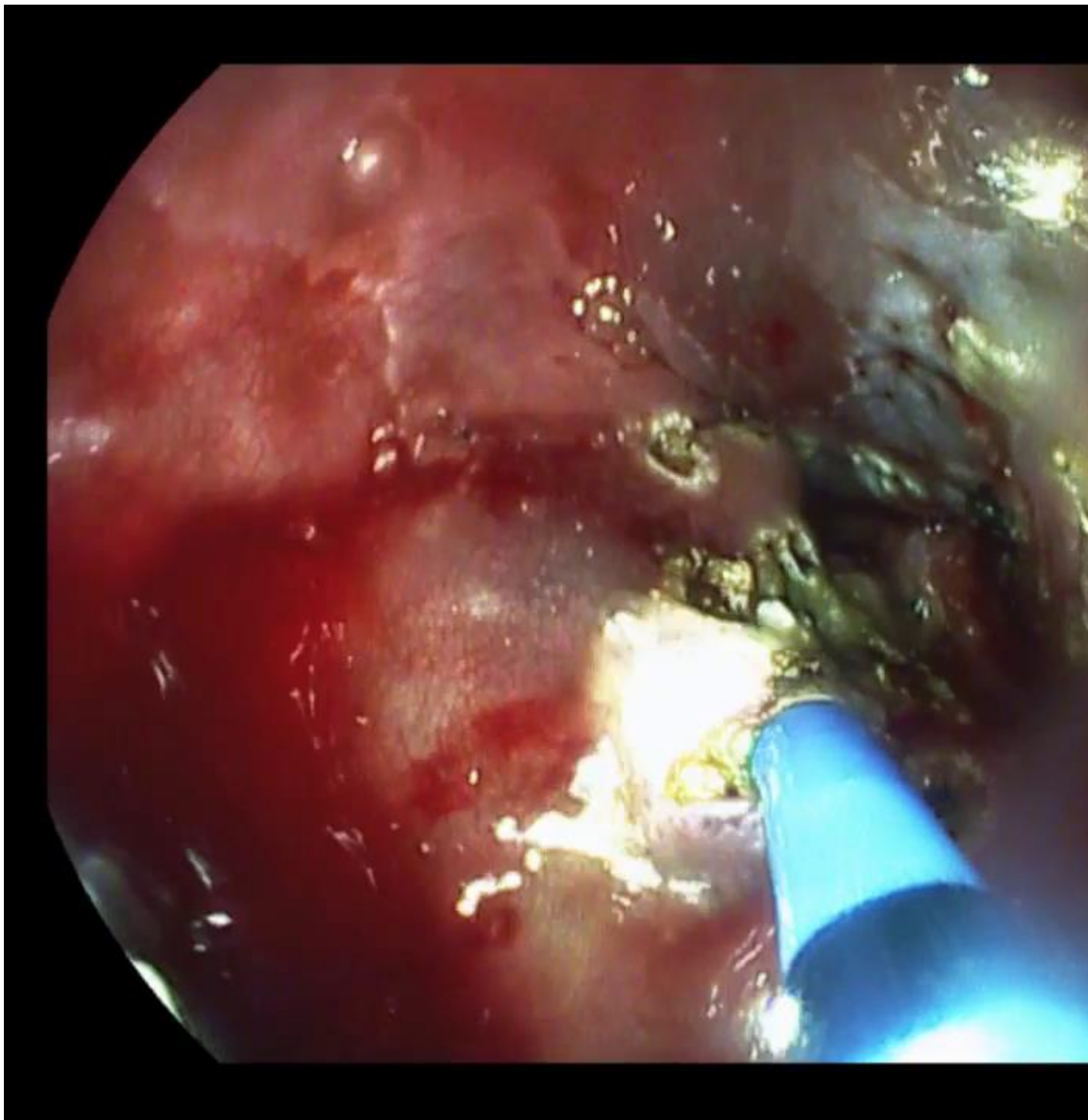


Рисунок 10. Тот же больной. АПК слизистого слоя до подслизистого на всем сегменте с захватом нормальной слизистой пищевода проксимально на 2-3 мм. Эндофото.



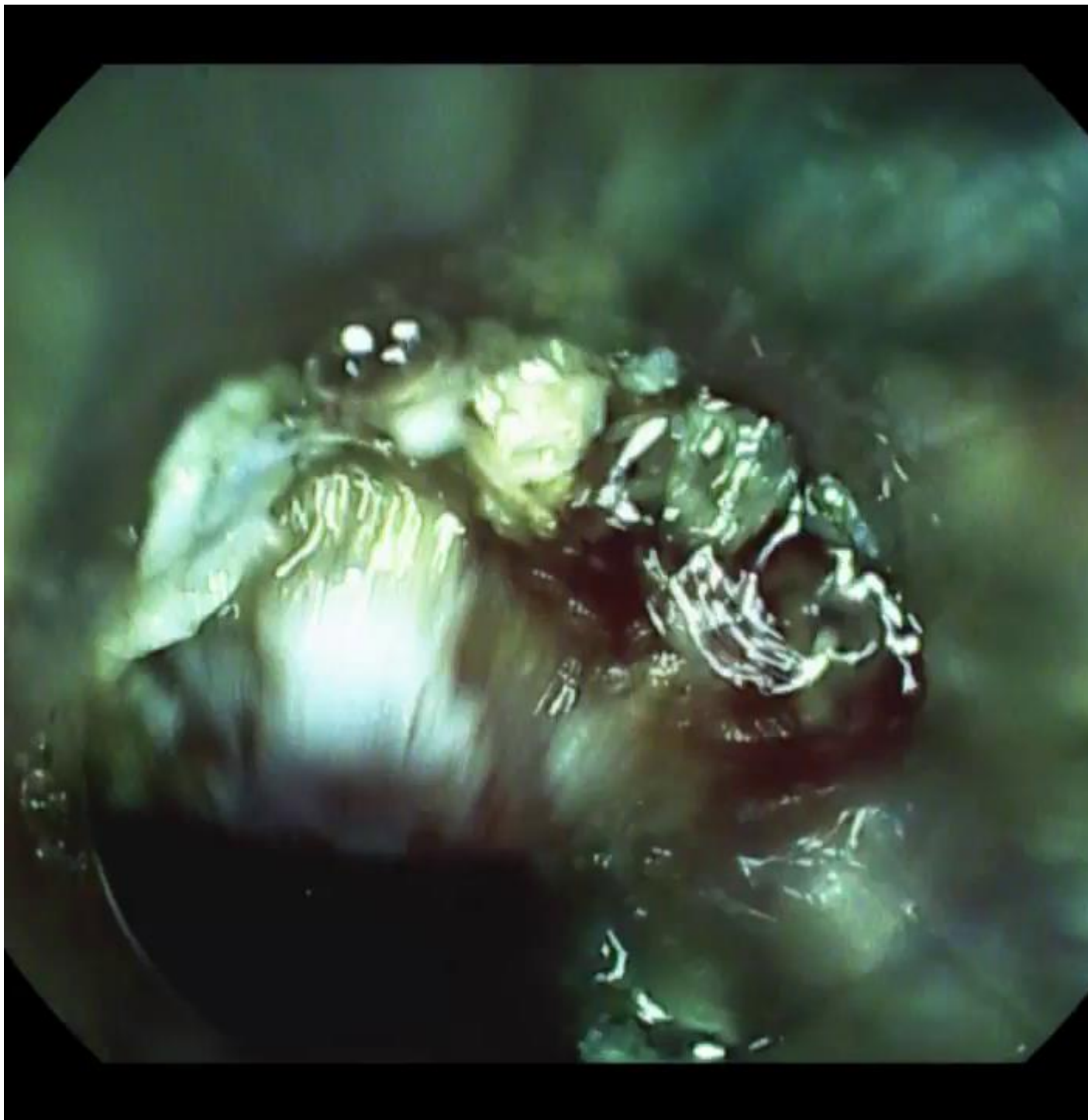


Рисунок 11. Тот же больной. Механическое удаление коагуляционного струпа дистальным колпачком эндоскопа. Эндофото

На основании исторического контроля все больные были разделены на 2 группы по 43 пациента в каждой. В начале работы больным выполняли только АПК – (группа сравнения). В дальнейшем с целью ускорения процесса эпителизации язв, образующихся после абляции, мы включили в комплексное лечение больных ПБ NO-терапию. После АПК производили инсуффляцию оксида азота в пищевод (основная группа). в течение 1 минуты, через 1 день, всего 5 – 7 сеансов на курс лечения.

#### **2.4. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка полученной информации проводилась с применением методов вариационной статистики: для оценки параметрических показателей применяли критерии Стьюдента, для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни.

Данные описательной статистики представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Для сравнения качественных показателей (эндоскопический признак) использовался  $\chi^2$  критерий Пирсона и тест Фишера. В качестве критерия достоверности различия между группами принято значение  $p < 0,05$ .

Проводился комплексный статистический анализ. При корреляционном анализе использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Статистический анализ и обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoftInc., США).

### Глава III. Влияние оксида азота на эпителизацию слизистой при эрозивно-язвенном эзофагите

С целью ускорения процесса эпителизации язв после абляции ПБ проводили обработку слизистой оболочки с помощью инфуляции в пищевод оксида азота. С помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и электронной микроскопии мы изучили способность эндотелия к пролиферации и восстановлению функций масспереноса на биопсийном материале, взятом из области язвенных дефектов после абляции АПК до и после NO-терапии у 15 больных.

Анализ полученных результатов показал, что после абляции пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов в зоне края язвы чрезвычайно низкая и составляет  $1,1 \pm 0,03$  ОК, т.е. почти полностью отсутствуют клетки, готовые к делению (рисунок 12 А). Этот факт соответствует проведенным ранее исследованиям [70], показавшим практически полное отсутствие в эндотелии кровеносных микрососудов зоны края язвы клеток, готовых к делению, что зависит от контактного торможения плотно связанных в монослое эндотелиальных клеток,

Обработка язвы оксидом азота стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, маркированных моноклональными антителами (МКА) PCNA, уже в первые сутки ( $10,97 \pm 1,53$  ОК) (таблица 4). Ускорение пролиферации эндотелиоцитов зависит от белка циклина, влияющего на пролиферацию (рисунок 12 Б). Таким образом, оксид азота способствует митотической активности эндотелия.

Таблица 4

Влияние оксида азота на пролиферативную активность эндотелия кровеносных микрососудов пищевода

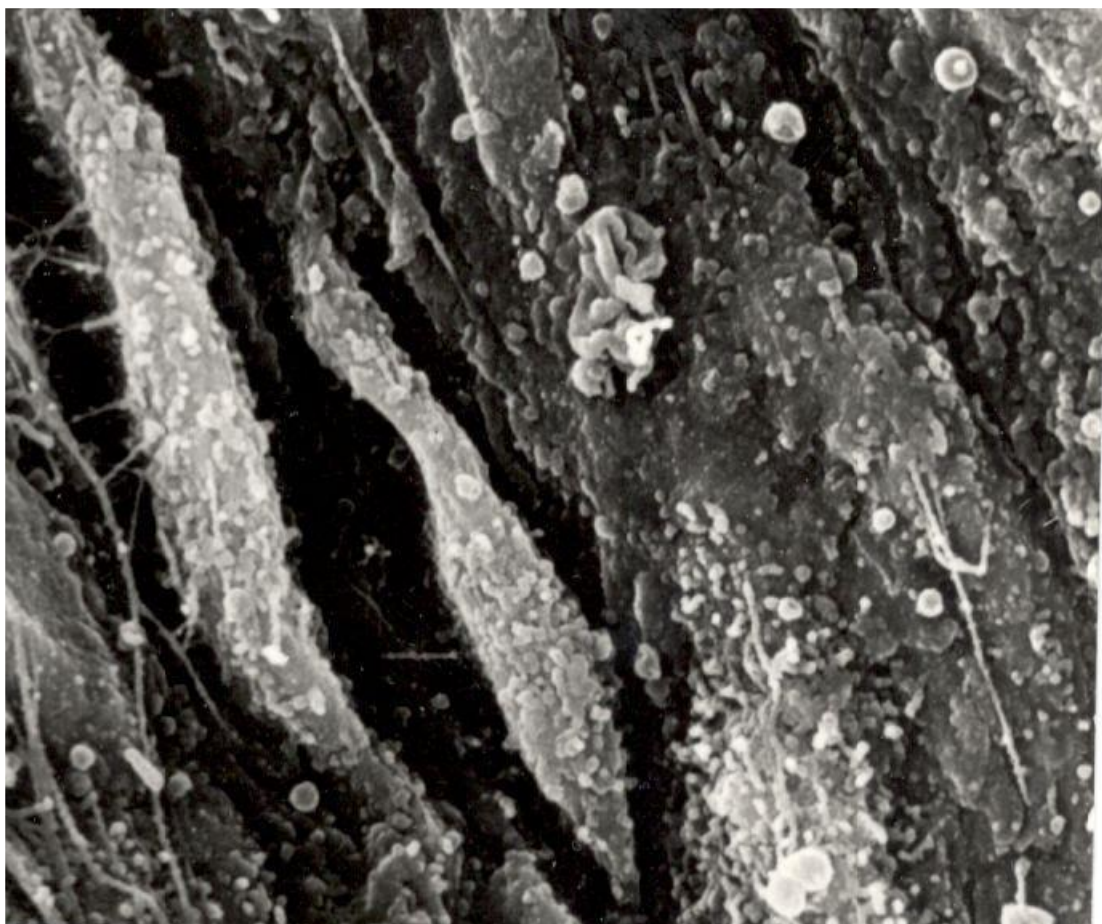
| Сутки   | Пролиферативная активность (ОК)      |                                    |
|---------|--------------------------------------|------------------------------------|
|         | Группа сравнения<br>(без NO-терапии) | Основная группа<br>(с NO-терапией) |
| Первые  | 3,4±0,12                             | 10,97±1,53<br>p<0,001              |
| Третьи  | 5,6±1,02                             | 16,8±1,84<br>p<0,001               |
| Пятые   | 7,8±1,13                             | 30,62±2,74<br>p<0,001              |
| Седьмые | 19,71±2,17                           | 29,81±2,11<br>p<0,001              |

Через 7 суток от начала NO-терапии процесс накопления клеточной массы стабилизировался на значениях 29,81±2,11 ОК.





A



Б

Рисунок 12. Пролиферация эндотелиоцитов до (А) и после (Б) NO-терапии. СЭМНП, А x480; Б x420.

Таким образом, экзогенный оксид азота способствует нормализации системы микроциркуляции, восстановлению функциональной активности эндотелиального пласта, что благоприятно влияет на неоваскулогенез.

При анализе биопсийного материала с помощью электронной микроскопии мы установили, что в области язвы слизистой пищевода после абляции АПК ПБ тромбоциты под влиянием оксида азота активизируются и плотно закрывают язвенную поверхность (рисунок 13). Известно, что для закрытия язвенного дефекта существуют тромбоциты и макрофаги, которые мигрируют из кровеносного русла и способствуют наползанию эпителиального пласта с краев язвенного дефекта [72]. Оксид азота в сосудах блокирует агрегацию тромбоцитов, а на поверхности дефекта слизистой он способствует образованию пласта клеток, закрывающих язвенную поверхность (рисунок 14).

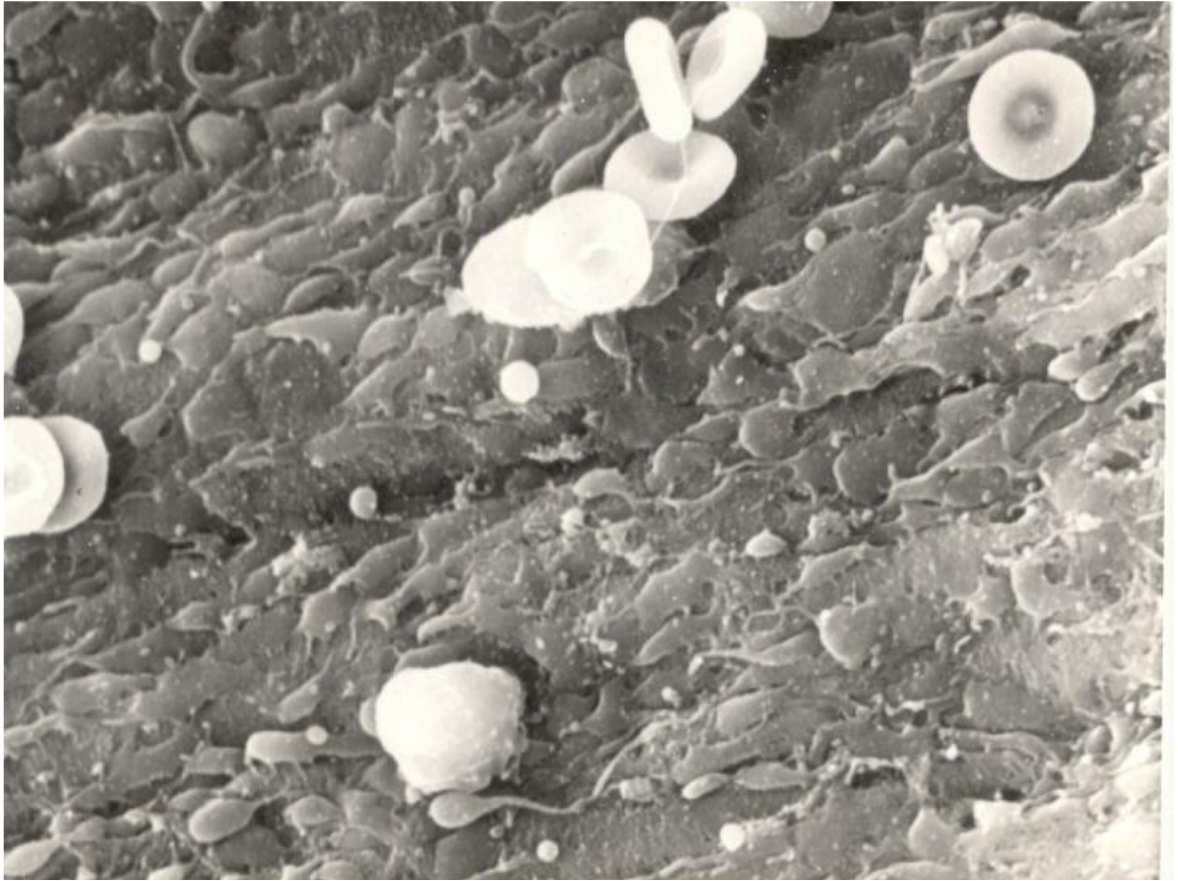


Рисунок 13. Тромбоциты в зоне повреждения слизистой пищевода до NO-терапии. СЭМНП, х240

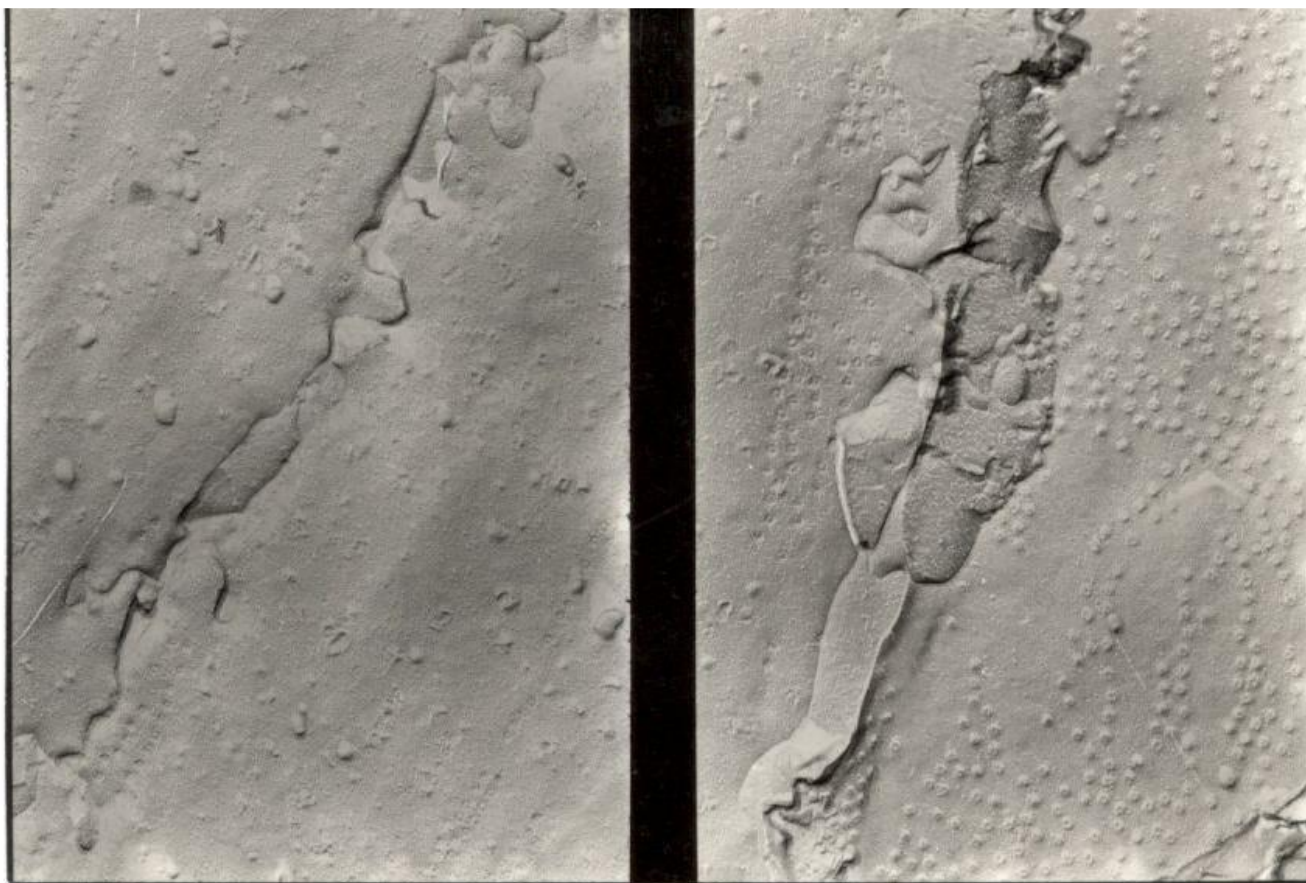




Рисунок 14. После NO-терапии – наползание эпителиального пласта с краев дефекта слизистой пищевода. СЭМНП, х380

С помощью метода криофрактографии мы определяли плотность кавеол эндотелия кровеносных микрососудов в краях язвы слизистой пищевода после абляции АПК ПБ. Установлено равномерное распределение плазмолеммальных пузырьков, кластерные образования не определялись. До сеансов NO-терапии плотность кавеол эндотелия составляла  $10,47 \pm 2,11$  абс.ед., а после сеансов NO-терапии плотность кавеол увеличилась до  $27,18 \pm 3,69$  ( $p < 0,05$ ). Наши наблюдения показали значительное уменьшение плотности плазмолеммальных пузырьков в краях язвы после АПК – до 1,5% при норме 5–7%. На фоне NO-терапии обнаружено значительное повышение плотности плазмолеммальных пузырьков – до 6,8%.

Кластерные образования плазмолеммальных пузырьков имели место в отдельных эндотелиальных клетках, что свидетельствовало о конвекционном транцитозе, который считается более эффективным в системе массапереноса (рисунок 15 А, Б).



А

Б

Рисунок 15. Эндотелий кровеносных микрососудов до (А) и после (Б) сеансов NO-терапии. Криофрактограмма, x18000.

Таким образом, оксид азота благоприятно влияет на эндотелиальные клетки, повышая их функциональную активность в 2,6 раза, в связи с этим улучшается трофика окружающих тканей и ускоряется процесс репаративной регенерации кровеносных микрососудов.

## **Глава IV. Результаты собственных исследований**

### ***4.1. Результаты обследования больных с пищеводом Барретта***

Во время эзофагоскопии у больных с пищеводом Барретта отмечено укорочение пищевода – зона кардиоэзофагеального перехода располагалась на расстоянии 35–38 см от резцов верхней челюсти. Цилиндрический эпителий отличался от тонкого, бледного, с глянцевой поверхностью плоского эпителия своим ярко красным цветом и "бархатистым" видом, напоминая «языки пламени» (рисунок 16).



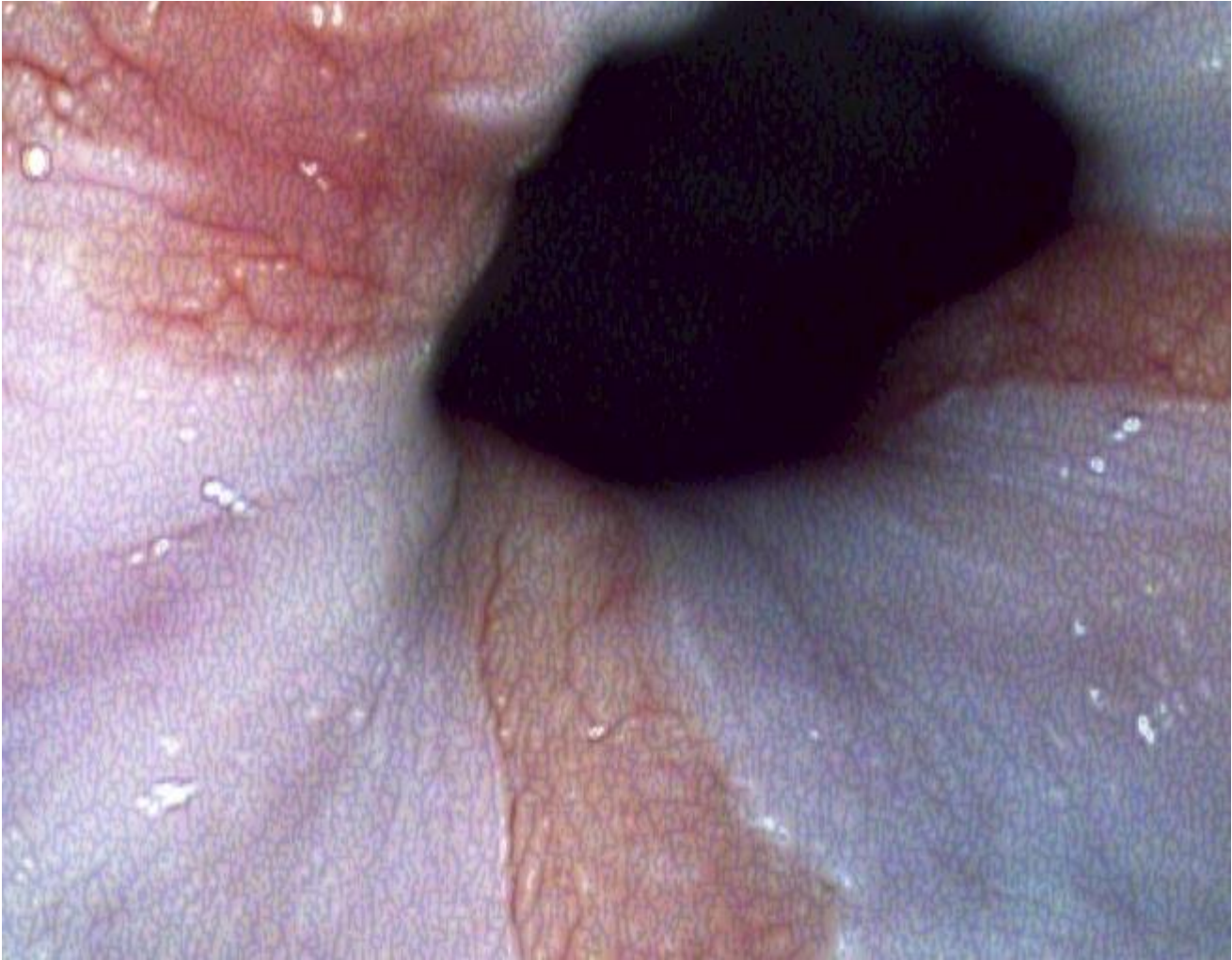


Рисунок 16. Больной Н., 47 лет, а/к 1236. Пищевод Барретта. Три длинных сегмента.

Количество и длина сегментов ПБ у больных основной группы и группы сравнения представлены в таблицах 5 и 6. Обе группы рандомизированы по количеству и длине сегментов ПБ.

Таблица 5

Количество и длина сегментов ПБ у больных основной группы

| Длина сегментов   | Количество сегментов |                     |                     |                                | Количество больных<br>n (%) |
|-------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                   | 1 сегмент<br>n (%)   | 2 сегмента<br>n (%) | 3 сегмента<br>n (%) | Циркулярное поражение<br>n (%) |                             |
| Короткие сегменты | 6 (30)               | 7 (35)              | 4 (20)              | 3 (15)                         | 20 (100)                    |
| Длинные сегменты: | 7 (30,4)             | 8 (34,8)            | 4 (17,4)            | 4 (17,4)                       | 23 (100)                    |
| От 3 до 6 см      | 2 (8,7)              | 2 (8,7)             | 2 (8,7)             | 4 (17,4)                       | 10 (43,5)                   |
| От 6 до 8 см      | 4 (17,4)             | 4 (17,4)            | 1 (4,3)             | -                              | 9 (39,1)                    |
| От 9 до 12 см     | 1 (4,3)              | 2 (8,7)             | 1 (4,3)             | -                              | 4 (17,4)                    |

Таблица 6

Количество и длина сегментов ПБ у больных группы сравнения

| Длина сегментов   | Количество сегментов |                     |                     |                                | Количество больных<br>n (%) |
|-------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                   | 1 сегмент<br>n (%)   | 2 сегмента<br>n (%) | 3 сегмента<br>n (%) | Циркулярное поражение<br>n (%) |                             |
| Менее 3 см        | 7 (33,3)             | 7 (33,3)            | 4 (19,1)            | 3 (14,3)                       | 21 (100)                    |
| Длинные сегменты: | 7 (31,8)             | 7 (31,8)            | 4 (18,2)            | 4 (18,2)                       | 22 (100)                    |
| От 3 до 6 см      | 2 (9,1)              | 2 (9,1)             | 3 (13,6)            | 4 (18,2)                       | 11 (50)                     |
| От 6 до 8 см      | 4 (18,2)             | 3 (13,6)            | -                   | -                              | 7 (31,8)                    |
| От 9 до 12 см     | 1 (4,5)              | 2 (9,1)             | 1 (4,5)             | -                              | 4 (18,2)                    |

Длинные сегменты ПБ диагностированы у 23 пациентов (53,5%) основной группы и у 22 больных группы сравнения (51,2%), при этом в каждой группе было по 4 больных (9,4%), у которых сегменты имели длину от 9 до 12 см. В обеих группах преобладали пациенты с 1 и 2 сегментами ПБ (по 28 больных в каждой группе – 65,2%). Циркулярное поражение диагностировано у 14 больных (26,4%), по 7 пациентов в каждой группе.

При гистологическом исследовании биопсийного материала определялась кишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток (рисунок 17).



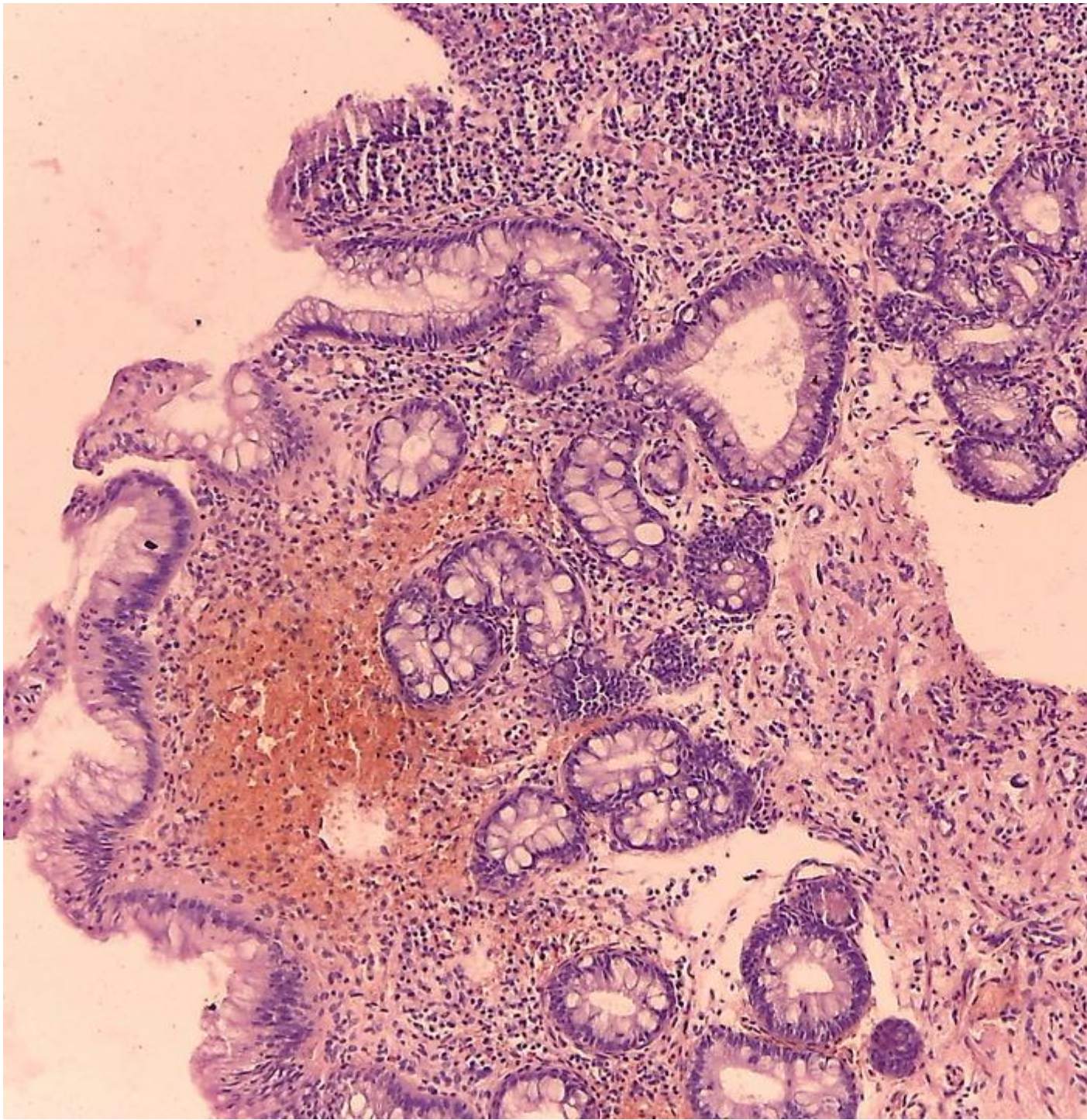


Рис. 17. Больной Г., 54лет. Пищевод Барретта: кишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x150.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 25 больных (58,1%) основной группы, и у 24 пациентов (55,8%) группы сравнения. Грыжа имела большие размеры: «розетка» кардии располагалась на расстоянии 34 - 35 см от резцов верхней челюсти, кардия зияла, складки слизистой оболочки проксимальных отделов желудка в грыжевом мешке ярко гиперемированы, отечны, утолщены (рисунок 18, 19). Отмечался заброс желудочного содержимого в пищевод.

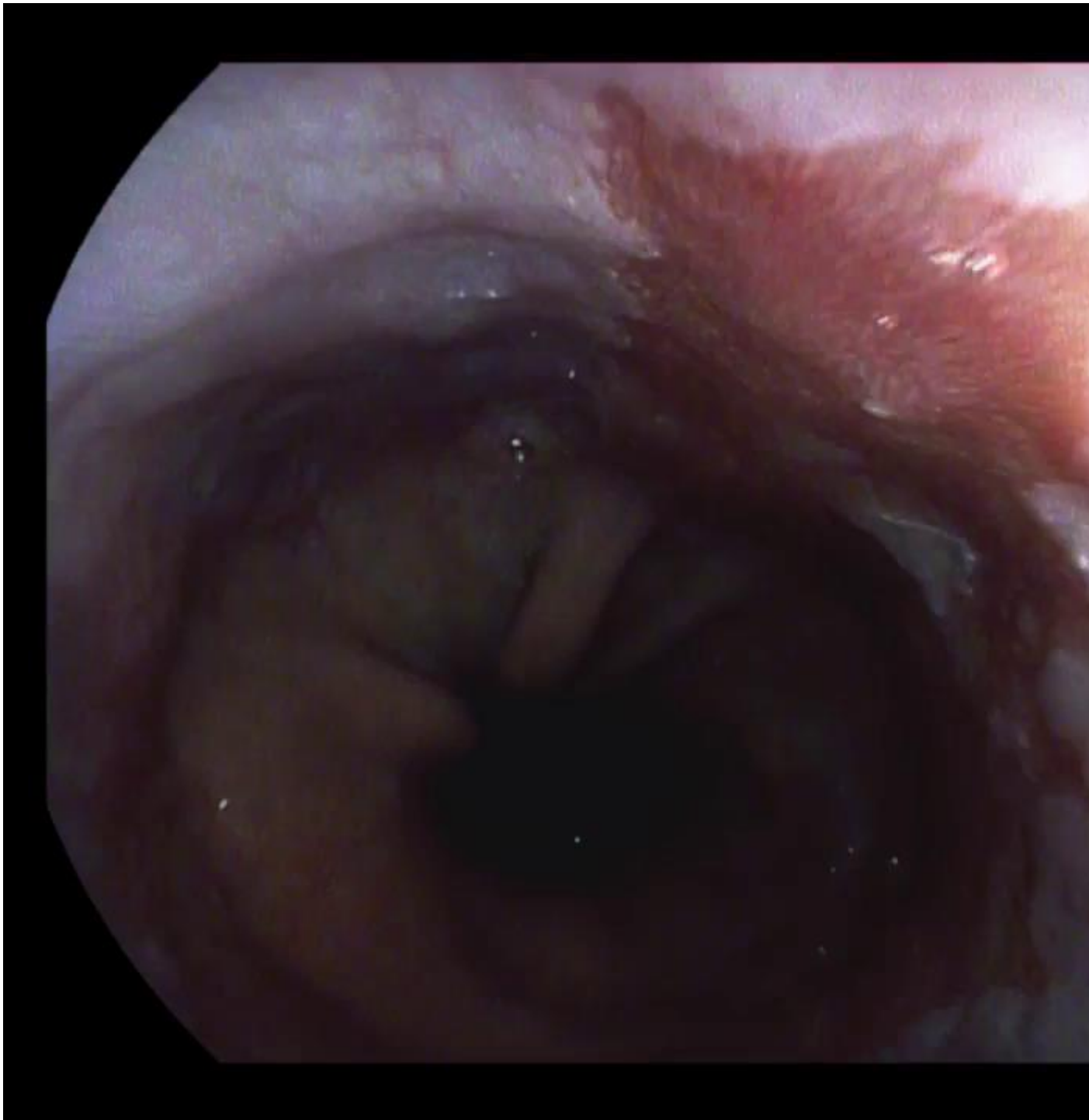


Рисунок 18. Больной Г., 58 лет, а/к 236/13. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Кардия зияет. Эндофото



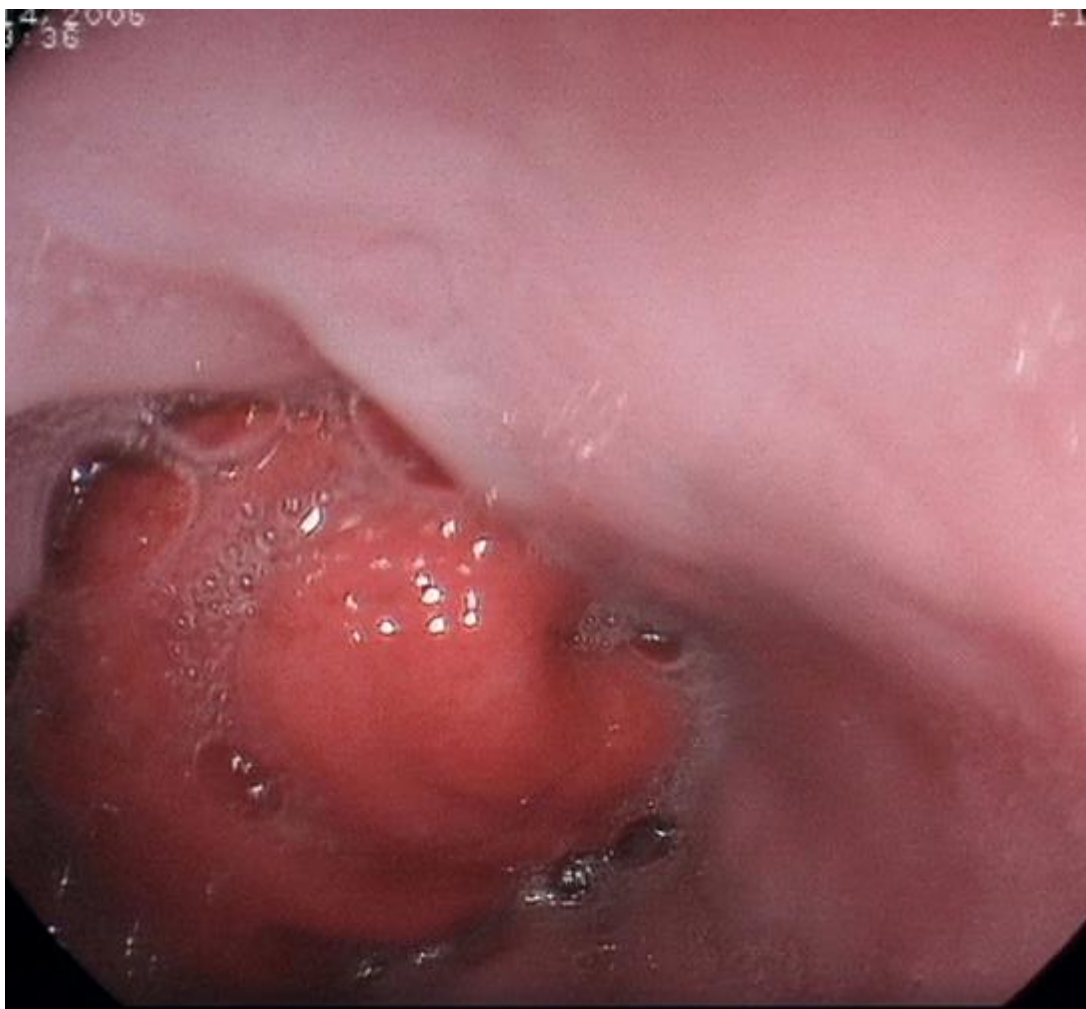


Рисунок 19. Тот же больной. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Складки слизистой оболочки проксимальных отделов желудка в грыжевом мешке ярко гиперемированы, отечны. Эндофото

Эзофагит различной степени выраженности имел место у 49 больных (57%) (таблица 7). Для оценки степени эзофагита использовали Лос-Анджелесскую классификацию эзофагитов (1998г.):

Степень А – одно или несколько повреждений слизистой оболочки, каждое не более 5 мм;

Степень В – одно или более повреждений слизистой оболочки более 5 мм;

Степень С – одно или несколько поражений слизистой оболочки, располагающиеся по складкам и между ними, но занимает менее 75% окружности пищевода;

Степень D – повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие более 75% его окружности.

Таблица 7

Степень эзофагита у 49 больных с пищеводом Барретта

| Группы<br>больных   | Степень эзофагита |            |            |            |
|---------------------|-------------------|------------|------------|------------|
|                     | А                 | В          | С          | Д          |
| Основная<br>группа  | 6 (12,2%)         | 8 (16,3%)  | 6 (12,2%)  | 5 (10,2%)  |
| Группа<br>сравнения | 5 (10,2%)         | 9 (18,5%)  | 5 (10,2%)  | 5 (10,2%)  |
| Всего               | 11 (22,4%)        | 17 (34,8%) | 11 (22,4%) | 10 (20,4%) |

У 38 пациентов (77,6%) (по 19 человек в каждой группе) диагностированы множественные эрозии и острые язвы преимущественно в нижней трети пищевода. Они имели неправильную форму, различные размеры (от 5 до 10 мм и более), располагались или по всей окружности пищевода, или в виде цепочек (рисунок 20, 21, 22, 23). Слизистая оболочка вокруг язв гиперемирована, отечна, линия Z не дифференцировалась.





Рисунок 20. Больная А., 45 лет, а/к 1290/15. Катаральный рефлюкс-эзофагит.  
Эндofoto



Рисунок 21. Больной К., 35 лет, а/к 765/13. Эрозивно-язвенный эзофагит. Эрозии и язвы различных размеров на всех стенках пищевода. Эндофото



Рисунок 22. Больной В., 38 лет, а/к 212/14. Эрозивный эзофагит – эрозии располагаются на всех стенках пищевода продольно по всей длине пищевода.  
Эндофото

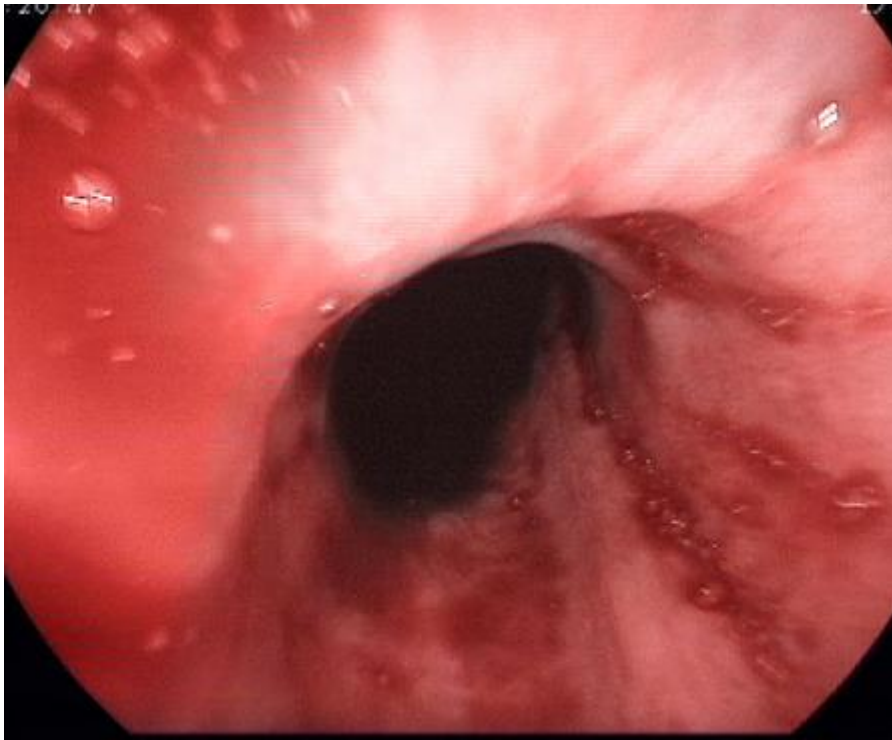


Рисунок 23. Больной У., 64 лет, а/к 946/14. Эрозивно-язвенный эзофагит – цепочки эрозий и язв на двух стенках пищевода. Эндофото.

При осмотре желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены следующие изменения (таблица 8). Подобная эндоскопическая картина встречалась одинаково часто у больных обеих групп.

Таблица 8

Патология в желудке и двенадцатиперстной кишке, выявленная во время ЭГДС у 86 пациентов с ПБ

| <b>Эндоскопическая картина</b>                           | <b>Количество больных</b> | <b>%</b> |
|--|---------------------------|----------|
| Эрозивный антральный гастрит                             | 26                        | 30,3     |
| Рубцово-язвенная деформация луковицы 12-ти п.к.          | 12                        | 13,9     |
| Неатрофический гастрит тела и антрального отдела желудка | 30                        | 34,9     |
| Атрофический гастрит                                     | 8                         | 9,3      |
| Патология в желудке и 12-ти п.к. отсутствует             | 10                        | 11,6     |
| Всего  | 86                        | 100      |

Как видно из таблицы 8, наиболее часто встречался неатрофический гастрит и эрозивный антральный гастрит. Патологии в желудке и двенадцатиперстной кишке не обнаружено только у 10 больных (11,6%).

При определении кислотопродуцирующей функции желудка получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9

Данные рН-метрии у 86 больных

| <b>Показатели рН</b>         | <b>&gt; 5</b> | <b>5,0 – 2,1</b> | <b>1,2 – 2,0</b> | <b>&lt;1.2</b> |
|------------------------------|---------------|------------------|------------------|----------------|
| Эрозивный антральный гастрит | -             | -                | -                | 26             |
| Рубцово-язвенная             | -             | -                | -                | 12             |

|   |   |   |    |   |
|---|---|---|----|---|
| деформация<br>луковицы<br>12-ти п.к.                  |   |   |    |   |
| Неатрофический<br>гастрит                             | - | - | 26 | 4 |
| Атрофический<br>гастрит                               | 8 | - | -  | - |
| Патология в<br>желудке и<br>12-ти п.к.<br>отсутствует | - | - | 8  | 2 |

Как видно из таблицы 9, при рН-метрии гиперацидность диагностирована у 44 пациентов (51.1%), нормацидность – у 34 больных (39,5%), анацидность – у 8 пациентов (9,3%).

Данные о степени обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка представлены в таблице 10.

Таблица 10

Обсемененность *H.pylori* у 86 пациентов в зависимости от характера патологии в желудке и двенадцатиперстной кишке

| Эндоскопические<br>изменения                          | Кол-во<br>больных | <i>H.pylori</i> - | <i>H.pylori</i> + |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| Эрозивный антральный<br>гастрит                       | 26                | -                 | 26                |
| Рубцово-язвенная<br>деформация луковицы<br>12-ти п.к. | 12                | -                 | 12                |
| Неатрофический<br>гастрит                             | 30                | 20                | 10                |
| Атрофический гастрит                                  | 8                 | 8                 | -                 |
| Патология в желудке и<br>12-ти п.к. отсутствует       | 10                | 10                | -                 |
| Всего   | 86                | 38                | 48                |

Как видно из таблицы 10, обсемененность слизистой Нр определялась у 48 больных (56,9%), у 38 пациентов (43,1%) обсемененность Нр отсутствовала.

У 2 больных пожилого и старческого возраста обнаружена аденокарцинома пищевода на фоне пищевода Барретта (рисунок 24 и 25) – им проведен курс лучевой терапии. Эти больные были исключены из исследования.

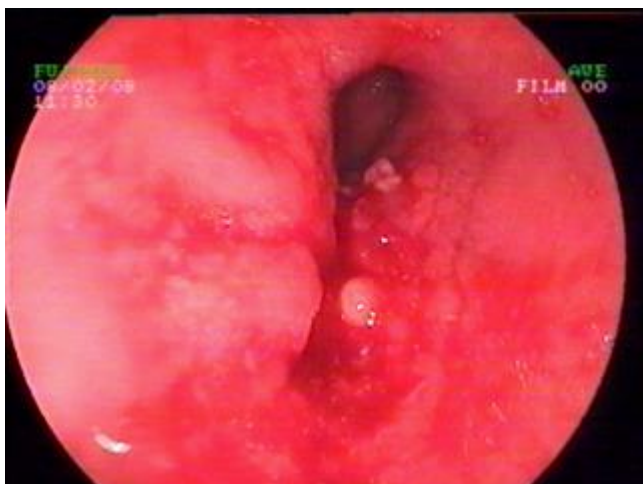


Рис. 24. Больной М., 69 лет. А/к 946/14. Рак пищевода на фоне ПБ.

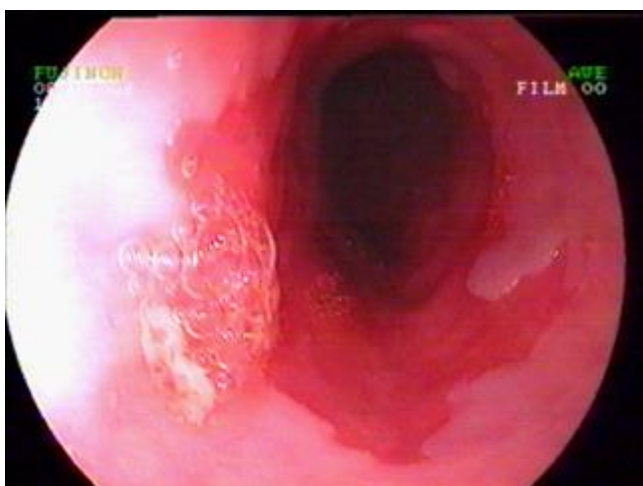


Рис. 25. Больной П., 85 лет. А/к 1245/15. Рак пищевода на фоне пищевода Барретта.

Курс NO-терапии (3 сеанса) был проведен 4 пациентам молодого возраста (17 – 19 лет) с ультракороткими сегментами ПБ (менее 1 см) для профилактики прогрессирования пищевода Барретта. При ежегодных контрольных осмотрах повторяли курсы NO-терапии (3 сеанса). В сроки свыше 5 лет прогрессирования пищевода Барретта не отмечено.

Перед выполнением эндоскопической абляции проводили лечение эрозивно-язвенного эзофагита у 38 пациентов с обсемененностью Нр. Учитывая, что оксид азота обладает бактерицидным действием как непосредственным, так и за счет образования пероксинитрита [61], мы использовали оксид азота для эрадикации Нр и лечения эрозивного эзофагита у 19 больных основной группы. NO-терапию применили для ускорения процесса эпителизации эрозий и язв пищевода после бужирования (патент №2594818 «Способ эндоскопического лечения рубцовых стенозов пищевода у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом». Заявка № 2014144063. Приоритет изобретения 31 октября 2014 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2016 г. Авторы: Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В., Кудзоева А.А., Ляшенко Г.А., Волова А.В.).

Во время второго сеанса NO-терапии через 1 день отмечен процесс активной эпителизации эрозий и острых язв. Эпителизация эрозий и язв наступала в среднем за  $15,3 \pm 1,2$  сут. В эти же сроки отмечена эрадикация Нр.

У больных группы сравнения лечение эрозивного эзофагита и эрадикацию Нр проводили с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). Эпителизация эрозий и язв и эрадикация Нр достигнуты в сроки  $31,3 \pm 3,2$  сут.



## **4.2. Результаты лечения больных основной группы**

После проведения АПК у всех 43 больных язвы были либо поверхностные (у 17 пациентов), либо имели среднюю глубину и неровные края. Отмечалась умеренная контактная кровоточивость.

Проведенные исследования (Глава 3) показали, что под воздействием оксида азота значительно возрастает функциональная активность эндотелиальных клеток, что способствует активизации микроциркуляции, улучшается трофика тканей, и ускоряются репаративно-регенераторные процессы. Это явилось показанием к включению оксида азота в комплексное лечение больных основной группы с ПБ.

При инфузии оксида азота на область язв, образовавшихся после АПК, через 1 минуту кровь приобретала вишневый оттенок, образовывался сгусток, и кровотечение останавливалось. Эта способность оксида азота влиять на остановку кровотечения объясняется тем, что под воздействием оксида азота на поверхности дефекта слизистой образуется пласт клеток, мигрирующих из кровеносного русла.

На фоне NO-терапии слизистая оболочка вокруг язвы набухла, цвет ее становился бледно-розовым, практически слизистая имела белесоватую окраску, по структуре напоминая пчелиные соты. При введении оксида азота в просвет пищевода все пациенты отмечали легкое тепло в области грудной клетки, при этом ни один из них не предъявлял жалоб на появление боли за грудиной. Лечение у всех больных проходило без осложнений.



Рисунок 26. Больной Ю., 23 лет, а/к 390/13. Вид после абляции АПК и обработки поверхности экзогенным оксидом азота от аппарата «Плазон». Эндофото

Начиная со второго сеанса терапии оксидом азота, размеры язв уменьшались за счет распространения грануляций с краев язвы по направлению к центру. Лечение проводили через день. Сроки эпителизации язв представлены в таблице 11.

Как видно из таблицы 11, появление грануляций по краям язв не зависело от длины сегментов ПБ и происходило в сроки  $3,1 \pm 0,2$  сутки от момента абляции как коротких, так и длинных сегментов ПБ.

Эпителизация язв после АПК коротких сегментов ПБ наступила в сроки  $9,2 \pm 1,3$  сут. Сроки эпителизации длинных сегментов ПБ колебались от  $10,2 \pm 1,3$  сут. до  $13,4 \pm 1,5$  сут. в зависимости от длины сегментов.

С помощью корреляционного анализа Пирсона выявлена сильная прямая зависимость количества сеансов NO-терапии (за 1 курс) от длины сегментов ПБ, подвергшихся абляции ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ), а именно, чем длиннее сегменты, тем больше требуется сеансов NO-терапии (для достижения эпителизации язв).

Таблица 11

Сроки эпителизации язв после абляции АПК ПБ в зависимости от длины сегментов ПБ у больных основной группы

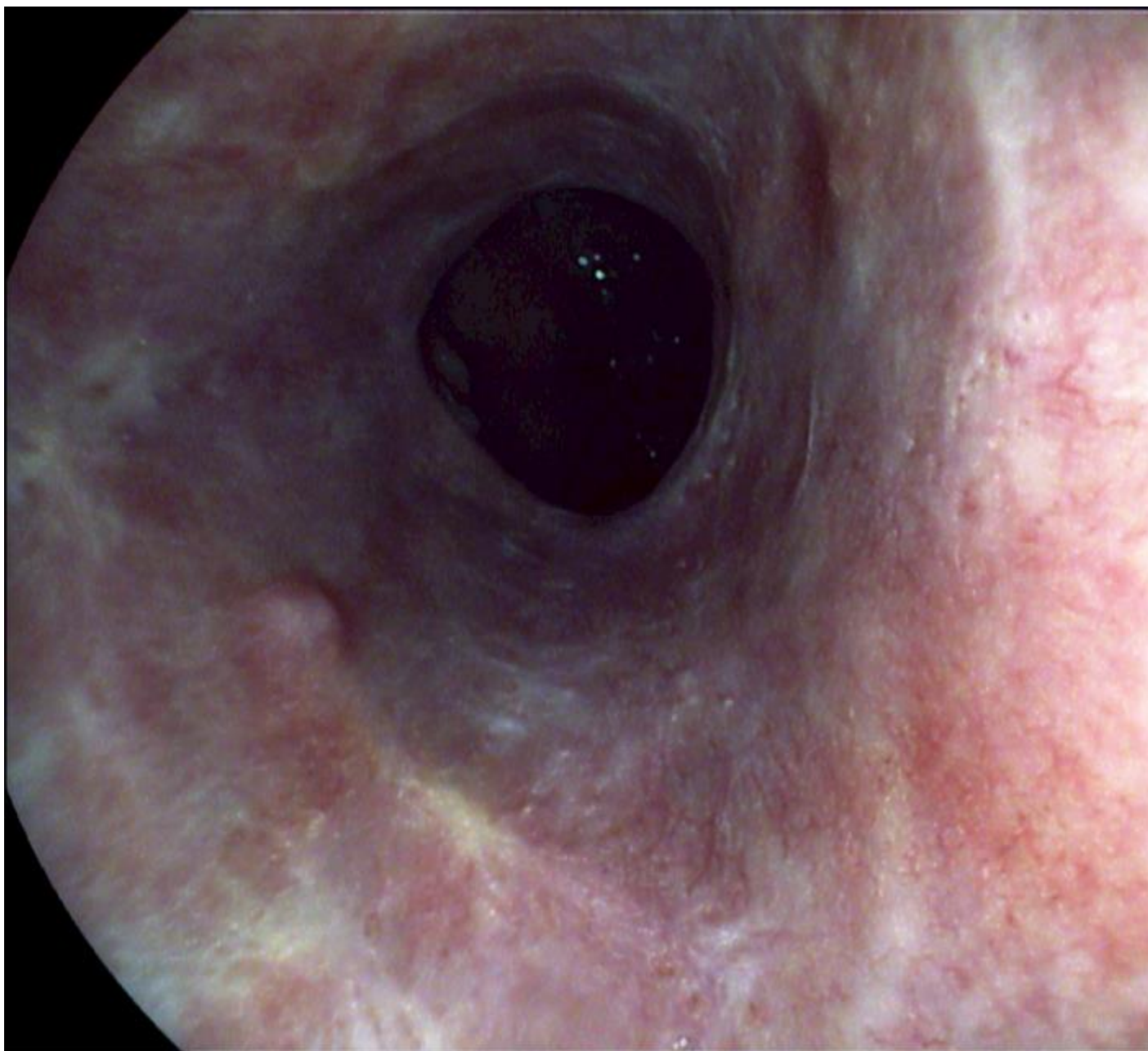
| Длина сегментов   | Средние сроки эпителизации, М±σ сут |                     |                     |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                   | Появление грануляций                | Эпителизация на 1/2 | Полная эпителизация |
| Короткие сегменты | 3,1±0,2                             | 5,3±0,9             | 9,2±1,3             |
| Длинные сегменты: |                                     |                     |                     |
| От 3 до 6 см      | 3,1±0,2                             | 6,1±1,2             | 10,2±1,3            |
| От 6 до 8 см      | 3,1±0,2                             | 8,3±1,4             | 12,5±1,2            |
| От 9 до 12 см     | 3,1±0,2                             | 10,2±1,3            | 13,4±1,5            |

При циркулярном поражении, независимо от длины сегментов ПБ, эпителизация язв наступила в сроки 14,3±2,2 сут.

Выполнен анализ данных по количеству проводимых сеансов NO-терапии в зависимости от количества сегментов ПБ. Достоверных различий не выявлено ( $p=0.95$ ), т.е. количество сеансов NO-терапии не зависело от количества сегментов ПБ.

Для определения полноты абляции выполняли контрольную эзофагоскопию через 14 дней (после эпителизации язв) и установили, что у 42 больных (97,6%) абляция оказалась эффективной.

У 1 пациента (2,4%) в результате абляции не был удален полностью сегмент ПБ – ему выполнена повторная абляция.



TE:06/Nov/2015 08:36:57  
123  
MMENT: polip

Doctor: Grineva  
NAME: ivanov

Age: 23 Sex: m

Рисунок 27. Больной Ю., 23 лет, а/к 390/13. Вид пищевода через 14 дней после абляции АПК ПБ и проведения курса NO-терапии от аппарата «Плазон». Эндофото

### **4.3. Результаты лечения больных группы сравнения**

В группу сравнения включили 43 больных, которым выполняли только абляцию ПБ с помощью АПК.

Для оценки скорости эпителизации язв после АПК эзофагоскопию выполняли каждые 5 дней. Появление грануляций по краям язв отмечено через 10 дней от момента выполнения АПК (таблица 12) (рисунок 28). Им назначали курс кваматела в течение 10 дней

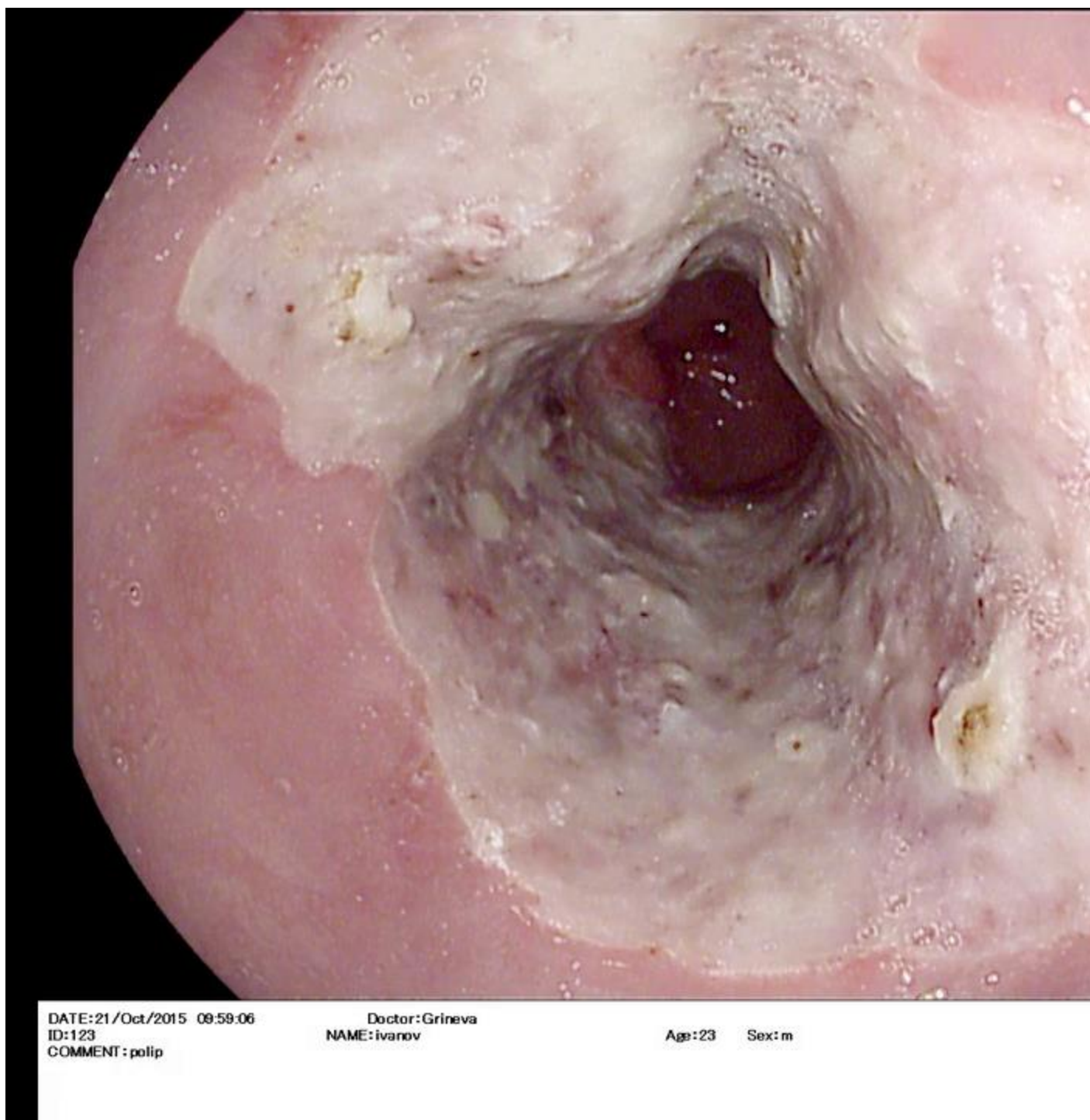


Рисунок 28. Больной И., 23 лет, и/б 123/15. Вид пищевода через 10 дней после абляции. Эндофото



Таблица 12

Сроки эпителизации язв после абляции АПК ПБ в зависимости от длины сегментов ПБ у больных группы сравнения

| Длина сегментов   | Средние сроки эпителизации, М±σ сут |                     |                     |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                   | Появление грануляций                | Эпителизация на 1/2 | Полная эпителизация |
| Короткие сегменты | 10,2±1,4                            | 15,1±1,9            | 20,6±2,1            |
| Длинные сегменты: |                                     |                     |                     |
| От 3 до 6 см      | 10,2±1,1                            | 17,3±2,1            | 24,3±2,3            |
| От 6 до 8 см      | 10,2±1,1                            | 20,2±2,4            | 27,3±2,7            |
| От 9 до 12 см     | 10,2±1,1                            | 25,2±2,6            | 30,3±3,2            |

Как видно из таблицы 12, появление грануляций у больных группы сравнения приходилось на 10,2±1,4 сут., после абляции АПК как коротких, так и длинных сегментов ПБ. Эпителизация язв после абляции АПК коротких сегментов ПБ наступила в сроки 20,6±2,1сут. Сроки эпителизации язв после абляции АПК длинных сегментов ПБ колебались от 24,3±2,3 сут. до 30,3±3,2 сут. в зависимости от длины сегментов ПБ.

Оценивали полноту абляции через 30 дней (после эпителизации язв после абляции АПК) и установили, что у 2 пациентов (5,1%) в результате абляции не был удален полностью сегмент ПБ – им выполнена повторная абляция.

У 41 больного (94,9%) абляция оказалась эффективной.

#### **4.4. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с пищеводом Барретта**

При сравнении сроков эпителизации язв после абляции АПК коротких и длинных сегментов ПБ у больных основной группы и группы сравнения установлено следующее (таблица 13).

Таблица 13

Сроки эпителизации язв после абляции АПК ПБ в зависимости от длины сегментов ПБ

| Длина сегментов ПБ | Средние сроки эпителизации, М±σ сут |                         |                          |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                    | Основная группа (n=43)              | Группа сравнения (n=43) | p (критерий Манна-Уитни) |
| От 1 до 3 см       | 9,2±1,3                             | 20,6±2,1                | P<0,001                  |
| От 3 до 6 см       | 10,2±1,3                            | 24,3±2,3                | p<0,001                  |
| От 6 до 8 см       | 12,5±1,2                            | 27,3±2,7                | p<0,001                  |
| От 9 до 12 см      | 13,4±1,5                            | 30,3±3,2                | p<0,001                  |

Как видно из таблицы 13, у больных основной группы сроки эпителизации язв после абляции АПК коротких сегментов ПБ в среднем составила 9,2±1,3 сут., длинных сегментов – от 10,2±1,3 сут. до 13,4±1,5 сут. в зависимости от длины сегментов.

У больных группы сравнения эпителизация язв после абляции АПК коротких сегментов ПБ наступила в сроки 20,6±2,1сут, после абляции АПК длинных сегментов ПБ – в сроки от 24,3±2,3 сут. до 30,3±3,2 сут.

Таким образом, оксид азота ускоряет процесс эпителизации язв после абляции АПК коротких и длинных сегментов ПБ в 2,2 раза (p<0,001).

При контрольном осмотре больных обеих групп через 2 месяца после абляции АПК ПБ данных за ПБ не получено. Выполнена биопсия. Данные биопсии подтвердили реэпителизацию многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода только у больных основной группы (рисунок 29).



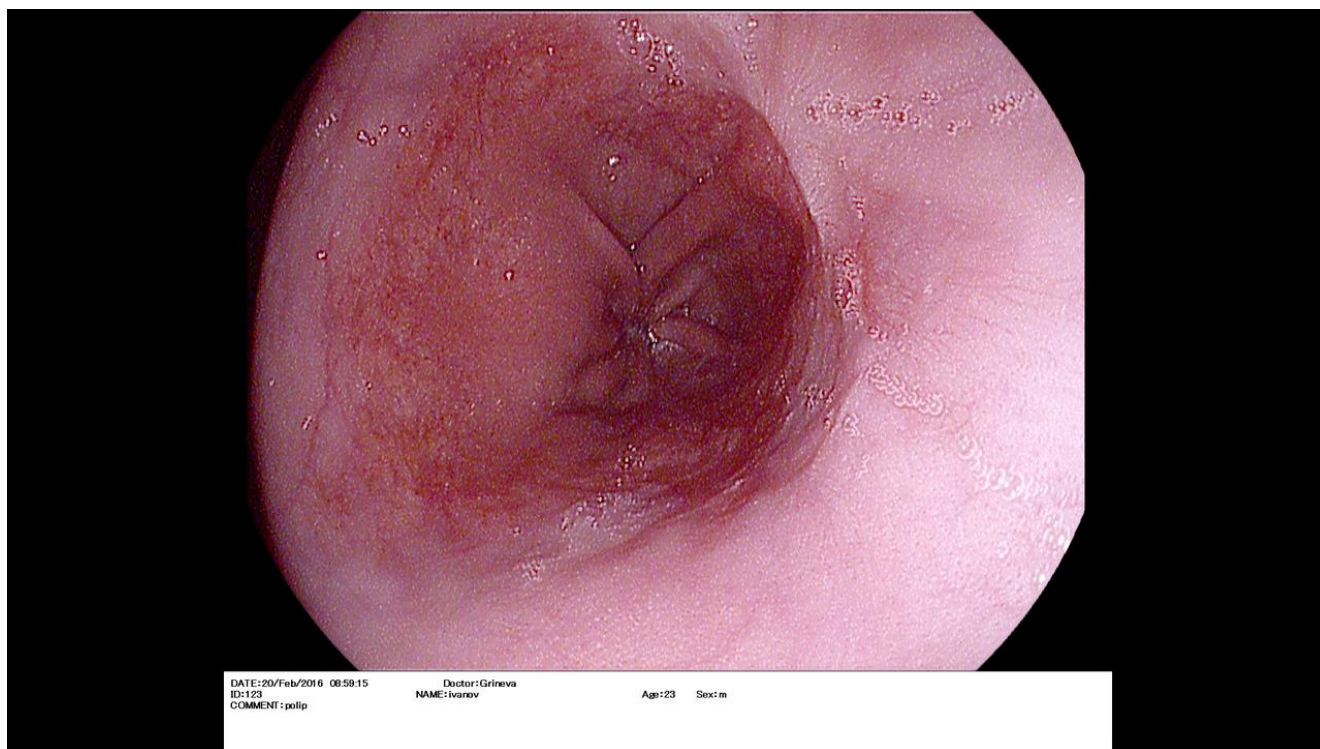


Рис. 29. Больной Ю., 23 лет, а/к 390/13. Реепителизация многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода. Эндофото

При проведении ЭГДС у больных группы сравнения через 3, 4 и 5 месяцев от момента выполнения абляции АПК ПБ реепителизации многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода не наступила.

У больных группы сравнения реепителизация многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода после абляции АПК ПБ диагностирована через 6 месяцев, что было подтверждено результатами биопсии.

Таким образом, включение экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в комплексное лечение больных с ПБ ускоряет процесс эпителизации язв после абляции АПК коротких и длинных сегментов ПБ в 2,2 раза и реэпителизацию многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода в 3 раза (по сравнению с группой пациентов, не получавших оксид азота – группа сравнения).

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки свыше 3 лет. Данных за рецидив пищевода Барретта не получено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период с 2013 г. по 2017 г. в эндоскопическом отделении Калининградской областной клинической больницы комплексное эндоскопическое лечение было выполнено 86 больным с пищеводом Барретта. Мужчин было 59, женщин 27 в возрасте от 17 до 65 лет.

Преобладающим клиническим симптомом была изжога, которая беспокоила 49 больных (60%). Отрыжку отмечали 12 пациентов (13,9%), срыгивание после приема пищи – 8 (9,3%), периодическое затруднение при прохождении пищи (дисфагия первой степени) – 5 (5,8%), боли за грудиной при прохождении твердой пищи (непостоянные) – 6 (7%), дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи - 10 больных (11,6%). Жалоб не предъявляли 14 пациентов (16,3%).

Из сопутствующих заболеваний отмечены язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатитом, сахарный диабет. У больных старше 50 лет имели место гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Лишь у 9 больных молодого возраста (10,5%) сопутствующих заболеваний не было.

Больным выполняли клинико-лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ мочи, анализ крови на сифилис, ВИЧ-инфекцию, гепатиты), ЭКГ, рентгенограмму органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, определяли кислотопродуцирующую функцию желудка и *H.pylori*.

ЭГДС выполняли видеоэндоскопом фирмы «Fujinon» EG-530WR (Япония). Во время эзофагоскопии у больных с пищеводом Барретта отмечено укорочение пищевода – зона кардиоэзофагеального перехода располагалась на расстоянии 35–38 см от резцов верхней челюсти. Цилиндрический эпителий отличался от тонкого, бледного, с глянцевой поверхностью плоского эпителия своим ярко красным цветом и "бархатистым" видом, напоминая «языки пламени».

Короткие сегменты ПБ диагностированы у 41 пациента (47,6%), длинные – у 45 больных (52,4%). Циркулярное поражение имело место у 14 пациентов (16,3%). Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода затрудняют идентификацию пищевода Барретта. Для выполнения диагностической эзофагоскопии все пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от того, проводилось ли исследование в среде оксида азота или в обычных условиях с введением в пищевод воздуха. В каждой группе было по 43 пациента.

При длительном применении оксида азота мы установили, что при инсuffляции оксида азота от аппарата «Плазон» участки кишечной метаплазии окрашиваются в ярко-красный цвет, поэтому у больных основной группы для выполнения прицельной биопсии инсuffлировали в просвет пищевода оксид азота с содержанием оксида азота в газовом потоке 300 ppm. Из ярко окрашенных участков выполняли прицельную биопсию.

У пациентов группы сравнения для дифференциации нормальной и патологически измененной слизистой оболочки использовали NBI-технологии.

По данным биопсии пищевод Барретта был подтвержден у всех больных. При гистологическом исследовании биопсийного материала определялась кишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток.

На основании исторического контроля все больные были разделены на 2 группы по 43 пациента в каждой группе. В начале работы больным выполняли только абляцию АПК ПБ – группа сравнения. В дальнейшем после абляции АПК ПБ в пищевод инсuffлировали оксида азота в течение 1 мин через день – основная группа.

Эзофагит различной степени выраженности имел место у 49 больных (57%). Для оценки степени эзофагита использовали Лос-Анджелесскую классификацию эзофагитов (1998г.): эзофагит степени А диагностирован у 11 больных (22,4%), эзофагит степени В, С и D – у 38 пациентов (77,6%) – по 19 больных в каждой группе.

Обсемененность слизистой Нр определялась у 48 больных (56,9%). При рН-метрии гиперацидность диагностирована у 44 пациентов (51.1%), нормацидность – у 34 больных (39,5%), анацидность – у 8 пациентов (9,3%).

Перед выполнением эндоскопической абляции проводили лечение эрозивно-язвенного эзофагита у 38 пациентов с обсемененностью Нр. Учитывая, что оксид азота обладает бактерицидным действием как непосредственным, так и за счет образования пероксинитрита, мы использовали оксид азота для лечения эрозивного эзофагита и эрадикации Нр у 19 больных основной группы. Оксид азота обладает свойством улучшать трофику тканей и ускорять репаративно-регенераторные процессы за счет улучшения микроциркуляции. В биопсийный канал эндоскопа вводили иглу, по которой оксид азота подавали в пищевод по каналу эндоскопа в течение 1 минуты, через 1 день, Содержание NO в газовом потоке при этом составило 300 ppm. Эпителизация эрозий и язв наступила в сроки  $15,3 \pm 1,2$  сут. В эти же сроки отмечена эрадикация Нр.

У больных группы сравнения лечение эрозивного эзофагита и эрадикацию Нр проводили с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) и антисекреторных препаратов. Эпителизация эрозий и язв достигнута в сроки  $31,3 \pm 3,2$  сут.

Показаниями к эндоскопической абляции ПБ явилось отсутствие положительной динамики или отрицательная динамика на фоне консервативной терапии в течение 9 – 12 мес.

Эндоскопическую абляцию выполнили 86 больным. Использовали АПК коагулятор ERBE и нож ERBE (преимущественно с боковой подачей аргона - APC-Sonde 2200SC, реже – с торцевой APC-Sonde 2200A) APC2 ERBE рабочие настройки: PulsedAPC, эффект -2, макс вт -55. Расход аргона 1,5 (настройки менялись по ситуации).

Перед тем, как включать оксид азота в комплексную терапию больных с ПБ, мы изучили влияние оксида азота на эндотелиоциты сосудов и ангиогенез.

С помощью методов иммуногистохимии, криофрактографии и электронной микроскопии мы изучили способность эндотелия к пролиферации и

восстановлению функций массапереноса на биопсийном материале, взятом из области язвенной поверхности после АПК до и после NO-терапии.

Анализ полученных результатов показал, что после абляции в зоне края язвы пролиферативная активность эндотелия кровеносных микрососудов составляет не более одной маркированной клетки в поле зрения эндотелиального пласта ( $1,1 \pm 0,03$  ОК), т.е. практически полностью отсутствуют клетки, готовые к делению, что объясняется контактным торможением эндотелиальных клеток, плотно связанных в монослое. Обработка язвы оксидом азота стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов, маркированных моноклональными антителами (МКА) PCNA, уже в первые сутки ( $10,97 \pm 1,53$  ОК). Это означает, что в потенцированных к делению клетках появился белок циклин – двигатель процессов пролиферации. Таким образом, оксид азота побуждает эндотелий к митотической активности. Через 7 суток от начала NO-терапии процесс накопления клеточной массы стабилизировался на значениях  $29,91 \pm 2,14$  ОК.

Были проанализированы сроки эпителизации язв пищевода после абляции АПК ПБ у всех пациентов на основании данных контрольных эзофагоскопий.

У больных основной группы сроки эпителизации язв после абляции АПК коротких сегментов ПБ в среднем составила  $9,2 \pm 1,3$  сут., длинных сегментов – от  $10,2 \pm 1,3$  сут. до  $13,4 \pm 1,5$  сут. в зависимости от длины сегментов. При циркулярном поражении, независимо от длины сегментов ПБ, эпителизация язв наступила на  $14,3 \pm 2,2$  сут.

С помощью корреляционного анализа Пирсона выявлена сильная прямая зависимость количества сеансов NO-терапии (за 1 курс) от длины сегментов ПБ, подвергшихся абляции ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ), а именно, чем длиннее сегменты, тем больше требуется сеансов NO-терапии (для достижения эпителизации язв).

Выполнен анализ данных по количеству проводимых сеансов NO-терапии в зависимости от количества сегментов ПБ. Достоверных различий не выявлено ( $p=0.95$ ), т.е. количество сеансов NO-терапии не зависело от количества сегментов ПБ.

У больных группы сравнения эпителизация язв после абляции АПК коротких сегментов ПБ наступила в сроки  $20,6 \pm 2,1$  сут, длинных сегментов ПБ – в сроки от  $24,3 \pm 2,3$  сут. до  $30,3 \pm 3,2$  сут.

Таким образом, оксид азота ускоряет процесс эпителизации язв после абляции АПК коротких и длинных сегментов ПБ в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Оценивали полноту абляции после эпителизации язв – у больных основной группы после окончания NO-терапии, через 13 дней после эпителизации язв, образовавшихся после абляции АПК ПБ, у больных группы сравнения – через 30 дней после абляции. Было установлено, что у 3 пациентов (3,5%) в результате абляции не был удален полностью сегмент пищевода Барретта – им выполнена повторная абляция.

При контрольном осмотре больных обеих групп через 2 месяца после АПК ПБ данных за ПБ не получено. Выполнена биопсия. Данные биопсии подтвердили реэпителизацию многослойным плоским эпителием слизистой дистального отдела пищевода только у больных основной группы

У больных группы сравнения реэпителизация многослойным плоским эпителием дистального отдела пищевода после АПК ПБ диагностирована через 6 месяцев, что было подтверждено результатами биопсии.

Таким образом, включение экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» в комплексное лечение больных с пищеводом Барретта в 3 раза ускоряло реэпителизацию многослойным плоским эпителием слизистой дистального отдела пищевода.

При контрольном осмотре через 6 месяцев данных за ПБ не получено ни у одного больного.

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки свыше 3 лет. Данных за рецидив ПБ не получено.

## ВЫВОДЫ

1. Для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой дистального отдела пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии разработана методика применения экзогенного оксида азота, под влиянием которого участки кишечной метаплазии окрашиваются в ярко-красный цвет. Из них выполняют биопсию.
2. На фоне NO-терапии функциональная активность эндотелиальных клеток возрастает в 2,6 раза, что благоприятно сказывается на трофике окружающих тканей и способствует ускорению процесса репаративной регенерации. Эпителизация эрозий и язв при эрозивном эзофагите наступила в сроки  $15,3 \pm 1,2$  дн. В эти же сроки отмечена эрадикация Нр за счет бактерицидного действия оксида азота.
3. Разработан алгоритм лечения больных с пищеводом Барретта, включающий абляцию АПК и терапию оксидом азота от аппарата «Плазон», которая способствует сокращению сроков эпителизации язвенных дефектов после абляции АПК коротких и длинных сегментов ПБ в 2,2 раза. Реэпителизация многослойным плоским эпителием слизистой дистального отдела пищевода в основной группе наступала в 3 раза быстрее, чем у больных группы сравнения.
4. Однократная эндоскопическая абляция АПК эффективна у 96,5% больных с пищеводом Барретта. Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки свыше 3 лет. Данных за рецидив пищевода Барретта не получено



## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для контрастного выделения очагов кишечной метаплазии эпителия слизистой дистального отдела пищевода при проведении диагностической эзофагоскопии следует использовать инсуффляцию экзогенного оксида азота от аппарата «Плазон» с содержанием оксида азота в газовом потоке 300ppm в течение 1 мин. Из ярко окрашенных участков следует выполнять биопсию.

Для ускорения процесса эпителизации язв после абляции АПК пищевода Барретта и процесса реэпителизации многослойным плоским эпителием слизистой дистального отдела пищевода рекомендуется включать в комплексное лечение больных экзогенный оксид азота от аппарата «Плазон» с содержанием его в газовом потоке 300 ppm, воздействуя на язвенные дефекты в течение 1 мин, через день, всего 5-7 сеансов на курс лечения.

## Список литературы

1. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов//Под ред. О.В.Волковой, В.А.Шахламова, А.А.Миронова. – М.: Медицина. – 1987. – 360 с.
2. Бажанов А.Н. Структурная и гистохимическая характеристика слизистой пищевода в генезе и эксперименте: автореф. дис...канд. мед наук:/Бажанов Алексей Николаевич – Оренбург, 1965. – 22 с.
3. Банин В.В. Механизм обмена внутренней среды. М.: РГМУ. 2000. С. 278.
4. Белова Г.В. Методологические аспекты диагностики, мониторинга и лечения пациентов с пищеводом Барретта: автореф дис...доктора мед наук 14.00.14; 14.00.27/ Белова Галина Вячеславовна. – М. 2009. – 43 с.
5. Блок Б. Гастроскопия /Бертольд Блок, Гвидо Шахшаль, Гартмут Шмидт; пер. с нем. М.: «МЕДпресс-информ». 2007. 215 с.
6. Буеверов А.О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита/ А.О.Буеверов, Л.Т.Лапина// МЖ Фарматека №1. Гастроэнтерология. – 2006. – С. 22-27.
7. Бухарин О.В. Третьяков А.А. Дронова О.Б. Кириллов В.А. Способ диагностики пренеопластических осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Патент Российской Федерации.
8. Валитова Э.Р. Функциональные методы исследования пищевода/ Э.Р.Валитова, Д.С. Бордин, О.Б.Янова, О.С. Васнев.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – С. 71-74.
9. Василевский Д.И. Эндоскопия в выявлении цилиндроклеточной метаплазии и аденокарциномы пищевода/Д.И.Василевский, Д.С.Силантьев, К.В.Михалева и др.//Клин.эндоскопия. – 2013. – Т.42. – №4. – С. 34-36.

10. Васильев Ю.В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных/Ю.В.Васильев // Трудный пациент. – 2006. – №7. – С. 29-36.
11. Васнев О.С. Сравнительная эффективность терапевтических и хирургических методов лечения рефлюкс-эзофагита: автореф. дис... д-ра мед.наук: 14.01.28; 14.01.17/ Васнев Олег Сергеевич. – М., 2011. – 40 с.
12. Вологжанина Л.Г. Методика синхронной рН-метрии, ГЭГ и кардиоинтервалографии в диагностике различных вариантов моторной и секреторной дисфункции ВО ЖКТ/Л.Г.Вологжанина //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – № 2-3. – С. М15.
13. Выскребенцева С.А. Электрическая активность желудка у больных ГЭРБ./С.А. Выскребенцева, В.В. Алферов, Н.А. Ковалева и др.//Тез.докл. III научно-практ. конф. с международным участием, посвященной памяти засл. деятеля науки РФ проф. Л.И. Геллера. – М., 2002. – С. 76.
14. Выскребенцева С.А. Миоэлектрическая активность желудка у больных с хроническим кашлем, ассоциированным с ГЭРБ/С.А.Выскребенцева, С.Б. Ковтуненко//Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2005. – С. 15–18.
15. Гайворонский И.В. Функциональная анатомия органов пищеварительной системы (строение, кровоснабжение, иннервация, лимфоотток): учебное пособие/И.В.Гайворонский, Г.И.Ничипорук. – 4-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 76 с.
16. Гастроэнтерология. Под общей редакцией проф. Л.Б.Лазебника, проф. П.Л.Щербакова. Болезни взрослых. Под редакцией проф. П.Л.Щербакова. М.: Издательство медицинских книг. – 2011.– 511 с.
17. Годжелло Э.А. Пищевод Барретта: эндоскопическая диагностика, стратегия наблюдения и лечения/Э.А.Годжелло//Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 5.  
– С. 67-71.
18. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний/П.П. Голиков// М.: МЕДПРАКТИКА-М., 2004. – 179 с.
19. Голубь И.В. Нарушение миоэлектрической активности желудка у больных ГЭРБ/И.В. Голубь, Д.В. Пасечников, Т.Г. и др. // РЖГГК. – 2010. – Т.20. – №5. – Прил. №36. – С.8.
20. Граник В.Г. Оксид азота (NO)/В.Г.Граник, Н.Б. Григорьев// М.: Вузовская книга, 2004. – 359 с.
21. Демин Д.И. Инструментальная диагностика рефлюкс-эзофагита/Д.И.Демин и др. //Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – №4. – С.45.
22. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Стандарты. Третье Московское соглашение//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №3.
23. Дронова О.Б. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике ГЭРБ. Пособие для врачей/О.Б.Дронова, А.А.Третьяков и др.//М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2011. – 32 с.
24. Дурлештер В.М. Оценка комплексного диагностического обследования больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/В.М. Дурлештер. Н.В.Корочанская, Н.Е. Шабанова и др.//Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 113.
25. Жегалов П.С. Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта/ П.С. Жегалов, А.В. Самойленко. А.Б. Денисов//Материалы конф. «Соврем. возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». – С-Пб., 26–28 марта 2015 г. – С. 23–26.

- 26.Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение/ А.А.Затейщикова, Д.А.Затейщиков//Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68–80.
- 27.Зубарева П.Н. Хирургические болезни пищевода и кардии/П.Н.Зубарева, В.М.Трофимова. – СПб.: Фолиант, 2005. – 208 с.
- 28.Иванюк А.С.Особенности диагностики ГЭРБ и эндохирургическое лечение не осложненных и осложненных ее форм: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.17 /Иванюк Артем Сергеевич. – Пермь, 2011. – 25 с.
- 29.Ивашкин В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока /В.Т.Ивашкин, О.М.Драпкина. – 2-е изд. – М., 2011. – 78 с.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. Т.т. 1, 2. Из-во «ШИКО» 2011. – 645 с.
- 31.Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации/В.Т.Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 207 с.
- 32.Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии/В.Т. Ивашкин, И.В.Маев, А.С.Трухманов//РЖГГК. – 2015. – №5. – С. 84-93.
- 33.Изложение современных позиций Американской Гастроэнтерологической Ассоциации по проблеме лечения больных с пищеводом Барретта//Доказательная гастроэнтерология. – 2012. – Т.1. – №1. – С. 51-57.
- 34.Караганов Я.Л. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия/ Я.Л.Караганов, А.А. Миронов //Арх. пат. – 1986. – №1. – С. 93-105.
- 35.Карась Р.С. Выбор способа восстановления антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера при гастроэзофагеальной

- рефлюксной болезни: дис ... канд. мед. наук. 14.01.17/Карась Роман Сергеевич-Томск, 2008. – 141 с.
36. Кирова М.В. Оптимизация методов диагностики и лечения пищевода Барретта: дис...канд.мед.наук: 14.01.28/Марина Владимировна Кирова. – Москва, 2014. – 143 с.
37. Козлов С. В. Совершенствование диагностики, лапароскопической технологии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: дис ... доктора мед. наук: 14.01.17/ Сергей Васильевич Козлов. – Томск, 2005. – 199 с.: ил.
38. Косенко П.М. Основы электрофизиологической оценки моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника в клинической практике/П.М.Косенко, С.А.Вавринчук//Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 111-114.
39. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения/Л.Б.Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н.Барышников//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №2. – С. 4-11.
40. Лисовский А.В. Превентивные возможности экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотикопротекции в плановой абдоминальной хирургии: дис...канд. мед.наук: 14.01.17/Александр Валерьевич Лисовский. Ярославль. 2010. 106 с.
41. Лычкова А.Э. Особенности моторной активности желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/А.Э.Лычкова// Седьмой съезд НОГР. Тезисы докладов. Приложение №1 к журналу "Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология". – 2007. – М. – С. 80-81.
42. Маев И.В. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ/И.В.Маев, А.Н.Казюлин, Г.А.Бусарова//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №5. – С.8.

- 43.Маринич Я.Я. Эндоскопическая диагностика и лечение ГЭРБ: автореф. дис...канд.мед.наук :14.01.17/Маринич Яна Ярославовна. – Кемерово, 2011. – 22с.
- 44.Мерзляков М.В. Опыт лечения очагов метаплазии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ М.В.Мерзляков, А.А. Шапкин, А.А. Перминов и др.// Материалы конф. «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». С-Пб. 26 – 28 марта 2015 г. – С. 40-41.
- 45.Минушкин О.Н. Современная спазмолитическая терапия в практике врача-терапевта/ О.Н.Минушкин, Г.А.Елизаветина, О.И.Иванова и др.// Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 4. – С. 78–83.
- 46.Михеев А.Г. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии/А.Г.Михеев, Б.В.Ракитин, М.М.Трифонов// М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». – 2014. – 28 с.
- 47.Муравьев В.Ю. Лечебно-диагностический алгоритм и диспансерное наблюдение пациентов с пищеводом Барретта на фоне ГПОД/В.Ю.Муравьев, А.И.Иванов, Е.И.Сигал и др.//Материалы конф. «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». С-Пб. 26 – 28 марта 2015 г. – С. 46-49.
- 48.Налапко Ю.И. Диагностические возможности эндоскопической клинической рН-метрии/Ю.И.Налапко, Л.А.Болотина, А.В.Ли и др.//Медицина неотложных состояний. – 2013. – №6. – С. 53.
- 49.Напалков А. Н. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. Пищевод Барретта/А.Н.Напалков, А.П.Михайлов, А.П.Данилов. – С-Пб: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2006.
- 50.Новиков В.Н. Лечебно-диагностический алгоритм при пищеводе Барретта/В.Н.Новиков, А.В.Сандрацкая, Н.В.Ложкина//Материалы конф. «Современные возможности эндоскопии в диагностике и лечении взрослых и детей». С-Пб. 26 – 28 марта 2015 г. – С. 50-53.

51. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине// Материалы научно-практической конференции 4-5 декабря 2001 г. – М., 2001. – 190 с.
52. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов/А.Н.О कोरोков//Диагностика болезней органов пищеварения. Том 1. – М.: Мед. лит., 2010. – С. 30-74.
53. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия/М.А.Пальцев, А.А.Иванов, С.Е.Северин. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.
54. Пасечников Д.В. Исследование 24-часовой моторики пищевода у больных с ГЭРБ/Д.В.Пасечников, Т.Г.Удовиченко, С.А.Булгаков// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 30. Матер. 13-й Рос. Гастронедели. – 2007. – М. – С. 13.
55. Пасечников В.Д. Ингибиторы протонной помпы в терапии предраковых заболеваний пищевода/В.Д.Пасечников, В.Г.Ивашкин, С.З.Чуйков// В кн. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Под ред. В.Т.Ивашкина. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 111.
56. Пекшев А.В. Аппарат «Плазон» - принципы формирования воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков /А.В.Пекшев, Н.П.Козлов, А.Б.Вагапов и др.//Мат.конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М., 2001. – С.60-63.
57. Поваляев А.В. Оксид азота в комплексном эндоскопическом лечении больных с эрозивно-язвенными гастродуоденальными кровотечениями: дис...канд.мед.наук: 14.00.27/ Алексей Владимирович Поваляев. М., 2009. – 87 с.



58. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства/В.И.Покровский, Н.А.Виноградов//Тер. архив. – 2005. – №1. – С. 82-85.
59. Рождественская Т.Ю. Ранняя диагностика пищевода Барретта и его эндохирургическая коррекция: автореф. дис....канд. мед. наук. 14.01.17/Рождественская Татьяна Юрьевна- Москва, 2013. – 24 с.
60. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике//под ред. Н.А.Ефименко. М.: ФГПУ «Щербинская типография», 2003. – 96 с.
61. Северин Е.С. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике/Е.С.Северин, Е.Л.Муйжнек, С.Е.Северин//М.: Димитреа График Групп, 2005. – 336 с.
62. Селиверстов С.С. Клинические аспекты особенностей строения микроциркуляторного кровеносного русла слизистой оболочки в зоне пищеводно-желудочного перехода/С.С.Селиверстов//Журнал анатомии и гистологии. – 2012. – Т.1. – №1. – С.64-67.
63. Сигал Е.И. Доброкачественные заболевания пищевода/ Е.И.Сигал, М.В.Бурмистров//Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. - №2. – С.40-47.
64. Солоницын Е.Г. Клинико-эндоскопическое значение различных вариантов строения желудочно-пищеводного перехода/Е.Г.Солоницын, О.В.Боравкова, З.А.Левченко//Сб. тез. VI съезд НОГР (Москва, 1-3 февраля 2006 г.). – М.: Анахарсис, 2006. – 290 с.
65. Старостин Б.Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение//РЖГКК. – 2003. – Т.3. - - С.84-90.
66. Сторонова О.А. Нужны ли нам сегодня рН-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора

- терапии? /О.А.Сторонова, А.С.Трухманов, В.Т.Ивашкин // РЖГГК. – 2010. – Т.20. – №2. – С. 73-83.
- 67.Титгат Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ/Г.Титгат// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 29-31.
- 68.Трухманов А.С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, клиническое течение и профилактика/А.С.Трухманов//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 59-62.
- 69.Трухманов А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: дис...доктора мед. наук: 14.01.17/Трухманов Александр Сергеевич. – Москва, 2008. – 304 с.: ил.
- 70.Чернеховская Н.Е. Эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов/Н.Е.Чернеховская, В.К.Шишло, А.А.Чомаева и др. //М.: Издательство ВНИИ животноводства. – 2010. – 182 с.
- 71.Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. Третье изд./Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, Д.П.Черепянецв, А.В.Поваляев//М.:МЕДпресс-информ. – 2011. – 230 с.
- 72.Чернеховская Н.Е. Лечебная эзофагогастроуденоскопия/ Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, Д.П.Черепянецв, А.В.Поваляев// М.:МЕДпресс-информ. – 2011. – 176 с.
- 73.Чернеховская Н.Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике/Н.Е.Чернеховская, В.К.Шишло, А.В.Поваляев// М.:Бином. – 2013. – 208 с.
74. Шулутко А.М. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост микроорганизмов in vitro/А.М.Шулутко, И.В.Ряпис, Ю.А.Крюгер//НО-терапия:

- теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М., 2001. – С. 43-45.
75. Май А.. Эндоскопическая диагностика и лечение пищевода Барретта с неоплазией и без/Андреа Май//Эндоскопия. – 2012. – №4. – С.11-16.
76. Ahmad S., Aldulaimi D., Merali Y. Barrett's Oesophagus: A Tailored Strategy / S.Ahmad, D.Aldulaimi, Y.Merali//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P.586–587.
77. Alam M.S. Role of nitric oxide in host defense in murine Salmonellosis as a function of its antibacterial and antiapoptotic activities/MS Alam, T Alaike, S Okamoto//Infect. And Immun. – 2002. – V. 70. – P.3130-3142.
78. Alican I.A. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction/ JA Alican //Am.J.Physiol. – 1996. – Vol. 270. – P. G225- G237.
79. Allaix M. E. Antireflux Surgery for Dysplastic Barrett/ M. E. Allaix, M. G. Patti//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P.588–594.
80. Badreddine RG. Prevalence and predictors of recurrent neoplasia after ablation of Barrett's esophagus/ R.G.Badreddine, GA Prasad, KK Wang et al. //Gastrointest Endosc. – 2010. – V. 71. – P. 697-703.
81. Ban S. Histopathologic aspects of photodynamic therapy for dysplasia and early adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus/ S.Ban, M.Mino, NS. Nishioca et al. //Am J Surg Pathol. – 2004. – Vol. 28. – P. 1466-1473.
82. Barr H. Barrett's esophagus: treatment with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy/H.Barr// Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. – 2000. – №10(3). – P.421-37.
83. Barrett N. R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and «oesophagitis»// Brit.J.Surg. – 1950. – V.38. – P.175-182.
84. Barrett N. R. The lower esophagus lined by columnar epithelium/ N.Barrett// Surgery. – 1957. – V. 41 (6). – P. 881-94.

85. Belghazi K. Current Controversies in Radiofrequency Ablation Therapy for Barrett's Esophagus/ K. Belghazi, I. Cipollone, J. G. H. M. Bergman//Current Treatment Options in Gastroenterology. – 2016. – Vol. 14. – P. 1–18.
86. Bergman JJ. Endoscopic treatment of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett's esophagus/ JJ. Bergman //Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19. – P. 889 - 907.
87. Bian K. Nitric oxide (NO) – biogenesis, regulation and relevance to human diseases/K. Bian, F. Murad//Frontiers in bioscience. – 2003. – Vol.8. – P.264-278.
88. Brzozowska I. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan/ I.Brzozowska, P.C. Konturek, T. Brogoszewski et al. //J.Pineal Res. – 2002. – №32. – P. 149-162.
89. Buttar N.S. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma/ N.S. Buttar , K.K. Want, T.J. Sebo et al. //Gastroenterology 2001. – T. 120. – P.1630-1639.
90. Canto M.I. Methylene blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus/ M.I.Canto, S. Setrakian, J. Willis et al. // Gastrointest Endosc. – 2000; 51. – P.560-568.
91. Chandrasoma P.T. GERD Reflux to Esophageal Adenocarcinoma/R.T.Chandrasoma, T.R.DeMeester//Academic Press. 2006. – 446 p.
92. Chau CH Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer/ CH Chau, WT Siu, BK Law et al. // Gastrointest Endosc. – 2003. – JApr; 57 (4). – P.455-61.

- 93.Chennat J Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: from metaplasia to intramucosal carcinoma/ J Chennat, L Waxman // World J Gastroenterol. – 2010. – V. 16. – P. 3790 - 3785.
- 94.Chobanian S.J. In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus/ S.J. Chobanian, E.L Cattau, C.Winters et al.// Gastrointest Endosc. – 1987. – V. 33. – P.99-102.
- 95.Curvers W.S. Low-grade dysplasiain Barrett's esophagus: Overdiagnosed and underestimated/ WS Curvers, FJ. Ten Kate, KK Krishmadath et al. //Am J Gastroenterol. – 2010. – V. 105. – P. 1523 - 1530.
- 96.Daniel E.E. Roles of guanylate cyclase in responses to myogenic and neural nitric oxide in canine lower esophageal sphincter/ E.E Daniel., T.J. Bowes, J. Jury //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – V. 301. – P. 1111-1118.
- 97.DeMeester Steven R. Optimizing Patient Selection and Outcomes for Surgical Treatment of GERD and Achalasia/ R. Steven, DeMeester//Current Treatment Options in Gastroenterology. – 2015. – Vol. 13. – P. 1–15.
- 98.Deviere J. Barrett's esophagus. The new endoscopic modalities have a future/J. Deviere //Gut. – 2005. – V. 54. – P. 133-137.
- 99.Dick J.M. Relaxation by vasoactive intestinal polypeptide in the gastric fundus of nitric oxide syntase-deficient mice/J.M.Dick// J.Physiol. 2002. – Vol. 538. – P. 133-143.
100. Eisen G.M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus/GM Eisen, RS Sandler, S Murray et al.// Am J Gastroenterol. – 1997. – V. 92. – P. 27-31
101. Ell C. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high grade dysplasia in Barrett's esophagus/C.Ell, A. May, L. Gossner et al. Gastroenterology. – 2000. – V. 118. – P. 670-677

102. Eloubeidi M.A. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease/ MA Eloubeidi, D. Provenzale //J Clin Gastroenterol. – 2001. – № 3. – P. 306-309.
103. Falk G. Practice patterns for surveillance of Barrett's esophagus in the United States/ G. Falk, T Ours, J Richter// Gastrointest Endosc. – 2000. – V. 52. – P. 197-203
104. Faik GW Gastroesophageal Reflux Disease and Barrel's Esophagus/ G. W. Fall// Endoscopy. – 2001 - Vol.33. – N2. – P. 109-118.
105. Fass R. Failure of oesophageal acid control in candidates for Barrett's oesophagus reversal on a very high dose of proton pump inhibitor/R Fass, RE Sampliner, L Malagon et al.// Aliment Pharmacol – 2000. – V.14. – P. 597-602
106. Fischer H. Expression of constitutive nitric oxide syntase in rat and hyman gastrointestinal tract/H Fischer//Biochim. Biophys. Acta. – 1999.- Vol. 1450. – P.414-422.
107. Fiorucci S. NSH-1000, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic and selectively delivers NO in the liver and protects against development of portal hypertension/ S Fiorucci// Proc.Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P.8897-8902.
108. Fiorucci S. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin is related to inhibition of ICE-like cysteine proteases in rats/ S Fiorucci //Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 1089-1106.
109. Fujichiro M. Submucosal injection of normal saline may prevent damage from argon plasma coagulation. An experimental study using resected porcine esophagus, stomach and colon/ M Fujichiro, N Yahagi, M Nacamura M. et al. //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2006. – V. 16. – P. 307-311.
110. Ganz RA. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in

- the human esophagus/RA Ganz, DS Utley, RA Stern et al.//Gastrointestinal Endoscopy. – 2004. – V.60(6). – P.1002-10.
111. Genta R. M. Big Data as the Universal Language for Barrett's Esophagus/ R. M. Genta//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 566–567/
112. Gisbert J.P. Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease and Barretts esophagus/ JP Gisbert, JM Pajares// Med Clin (Barc). – 2002. – Vol. 119(6). – P. 217-223.
113. Gray N.A. Buried metaplasia after endoscopic ablatio of Barrett's esophagus. A sistematic review/ NA Gray, RD Odze, SJ Specler //Am J Gastroenterol – 2011. – V.106. – P. 1899-1908.
114. Green J.A. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinjma/ J.A.Green, R.Amaro, J.S.Barkin//Dig. Dis. Sci. – 2000. Dec. – №45. – P. 2367-2368.
115. Gregson E.M. Biomarkers for Dysplastic Barrett's: Ready for Prime Time?/ E.M. Gregson, R. C. Fitzgerald//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 568–577.
116. Grund K.E. Endoscopic argon plasma coagulation: first clinical experiences in flexible endoscopy/KE Grund, D Storek, G Parin // Endoscopic Surgery. – 1997. – V.2. – P. 42-46.
117. Guelrud M. Enhanced magnification endoscopy: A new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus/M Guelrud, I Herrera, H Essensfeld H. // Gastrointest Endosc – 2001. – V. 53. – P.559-565.
118. Helmer K.S. Gastric nitric oxide synthase expression during endotoxemia: implications in mucosal defence in rats/KS Helmer, SD West, GLShipley et al. //Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 173-186.
119. Hornick JL Buried Barrett's epithelium following photodynamic therapy shows reduced crypt proliferation and absence of DNA content

- abnormalities/ JL Hornick, M Mino-Kenudson, GY Lauwers et al. //Am J Gastroenterol. – 2008. – V. 103. – P. 38-47.
120. Hunter J.G. Antireflux Surgery for Dysplastic Barrett's Esophagus / J.G. Hunter //World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 595–596.
121. Hvid -Jensen F. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus/ F Hvid -Jensen, L Pedersen, AM Dreves et al. //New Engl J Med. – 2011. – V. 365. – P.1375 - 1383.
122. Ignarro L.J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide/LJ Ignarro // Kidney Intern. – 1996. – Vol. 49. – P. 52-55.
123. Jaiswal M. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis linking inflammation to onkogenesis/M Jaiswal //Am.J.Physiol. – 2001. – Vol. 281. – P.G626-G634.
124. Jankowski M. Diagnostic and Management Implications of Basic Science Advances in Barrett's Esophagus/ M. Jankowski, S. Wani////Current Treatment Options in Gastroenterology. – 2015. – Vol. 13. – P. 16–29.
125. Johnston CM. Endoscopic spray cryotherapy: a new technique for mucosal ablation in the esophagus/CM Johnston, LP Schoenfeld, JV Mysore, A Dubois// Gastrointestinal Endoscopy. – 1999. – V. 50(1). – P. 86-92.
126. Johnston M.H. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy/ MH Johnston, AS Hammond, W Laskin et al. //Am J Gastroenterol. – 1996. – № 1. – P.1507-1511
127. Kara M.A. High-Resolution Endoscopy Plus Chromoendoscopy or Narrow-Band Imaging in Barretts Esophagus: a Prospective Randomized Crossove Study/M.A.Kara, F.P.Peters,W.D.Rosmolen et al.//Endoscopy. – 2005. – V.37. – P.929-936.



128. Katff J.C. Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents/JC Katff //Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 316-327.
129. Kestens Ch. Endoscopic Treatment for Dysplastic Barrett's Esophagus/ Ch. Kestens, P. D. Siersema//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P.566–567.
130. Kolpakov V. Nitric oxide-generating compounds inhibit total proteine and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells/V Kolpakov, D Gordon, TJ Kulik //Circ.Res. – 1995. – V. 78. – P. 305 – 309.
131. Konigsrainer A., Riedmann B., De Vries A. Expandable metal stent versus lasercombined with radiotherapy for palliation of unresectable esophageal cancer – a prospective randomized trial/ A Konigsrainer, B Riedmann, A De Vries // Hepatogastroenterology. – 2000. – V. 47. – P.724-7.
132. Konturek J.W. Effects of nitric oxide on antral motility and gastric emptying in humans/ JW Konturek //Eur.J.Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 7. – P. 97-102.
133. Koppert L. The molecular biology of esophageal adenocarcinoma/ L Koppert, B Wijnhoven, H van Dekken et al.// J Surg Oncol. – 2005. – V. 92 (3). – P. 169-90.
134. Kubes P. Inducible nitric oxide synthase a little bit of good in al of us/ P Kubes//Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 6-9.
135. Kubes P. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion/ P Kubes P.// Proc.Natl.Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol. 88. – P.4651-4655.
136. Kuiken S.D. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects/ S D Kuiken //Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 212-218.

137. Kusano M. New endoscopic classification of cascade stomach, a risk factor for reflux esophagitis/ M. Kusano, H. Hosaka, H.Yasuoka//J. Gastroenterology. – February 2017. – Vol. 52. – P. 211–217.
138. Kusano M. More severe upper gastrointestinal symptoms associated with non-erosive reflux disease than with erosive gastroesophageal reflux disease during maintenance proton pump inhibitor therapy/ M. Kusano, H. Hosaka, O. Kawamura //J. Gastroenterology. – . March 2015. – Vol. 50. – P. 298–304.
139. Lagergren J. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma/ J Lagergren, R Bergstrom, A Lindgren et al. // N Engl J Med. – 1999. – V. 340 . – P.825-831.
140. Lash R.H. Erratum to: Healthcare Cost of Over-Diagnosis of Low-Grade Dysplasia in Barrett’s Esophagus / R.H. Lash, Th. M. Deas, F.H. Wians//Advances in Therapy. – 2016. – Vol. 33. – P.4698–698/
141. Lekakos L. Barrett's esophagus with high grade displasia: Focus on current treatment options/ L Lekakos, N Karidis, D Dimitroulis et al. // World J Gastroemterol. – 2011. – V. 17. – P.4174-4183.
142. Lim K N. Therapeutic options in patients with Barrett’s esophagus/ KN Lim, PJ Waring, R Saidi// Digestive Diseases. – 1999. – V. 17(3). – P.145-52.
143. Lindblad M. Toward More Efficient Surveillance of Barrett’s Esophagus: Identification and Exclusion of Patients at Low Risk of Cancer/ M.Lindblad, T. Bright, A. Schloithe//World J.Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 1-12.
144. Loughney T. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus/ T Loughney, C Maydonovitch, R Wong //Am J Gastroenterol. – 1998. – V. 93. – P.916-919

145. Low S. The role of protein nitration in the inhibition platelet activation by peroxynitrite/ S Low //FEBS.Lett. – 2002. – Vol. 511. – P. 59-64.
146. MacDonald C.E. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: Observational study/ C.E. MacDonald, A.C.Wicks, R.J. Playford//Br Med J. – 2000. – V. 321. – P.1252-1255.
147. Manner H. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: A randomized long term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance/H. Manner, T.Rabenstein, O.Rech et al. //Endoscopy. – 2014. – V. 46. – P. 6-12.
148. Manner H. Erratum to: Healthcare Cost of Over-Diagnosis of Low-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus/ H. Manner, A. May, I. Kouti//Surgical Endoscopy. – 2016. – Vol. 30. – P.1371–1375.
149. Markar Sh. R. Minimally Invasive Esophagectomy for Dysplastic Barrett's Esophagus/S. R. Markar, G.Hanna//World J.Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 608–614.
150. Marsh N. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology/N Marsh, A Marsh//Clin Exp.Pharmacol.Physiol. – 2000. – V. 27. – P. 313-319.
151. Mashimo H. Gastric stasis in neuronal nitric oxide synthase-deficient knockout mice/H Mashimo //Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 766-773.
152. Melhado R. The Changing Face of Esophageal Cancer/R.Melhado, D.Anderson, O.Tucker//Cancer. – 2010. – V.2. – P.1379-1404.
153. Milashka M. Sixteen-year follow-up of Barrett's esophagus, endoscopically treated with argon plasma coagulation/M Milashka, A Calomme, D Blero et al. //UEG Journal. – 2014. - № 2. – P. 367-373.

154. Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indications based on 14 years experience/ K Moghissi, K Dixon//*Technol Cancer Res Treat.* – 2003. – V. 2(4). – P. 319-26.
155. Morino M. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using argon plasma coagulation (APC) following surgical laparoscopic fundoplication/ M Morino, F Redecchi, C. Giaccone et al.//*Surg Endosc.* – 2003. – V. 17. – P. 539-42.
156. Mork H. Reconstitution of squamous epithelium in Barrett's esophagus with endoscopic argon plasma: a prospective study/H. Mork, T Barth, H H Kreipe et al. //*Scand J Gastroenterol.* – 1998. – V. 33. – P. 1130-4.
157. Murillo-Carretero M., Ruano M.G., Matarredona E.K. et al. Antiproliferative effect of nitric oxide on epidermal growth factor-responsive human neuroblastoma cells//*J.Neurochem.* 2002; 83: 119 – 13.
158. Napoli C. Efficacy and age-related effects of nitric oxide-releasing aspirin on experimental restenosis/ C Napoli, G. Aldini, G L Wallace et al. //*Proc.Natl.Acad. Sci. USA.* – 2002. – V. 99. – P. 1689-1694.
159. Nathan C.F. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity/ CF Nathan, JB Hibbs //*Curr. Opin. Immunol.* – 1991. – № 3. – P. 65-70.
160. Nathan C. Regulation of biosynthesis of nitric oxide/ CF Nathan //*J.Biol.Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P.13725-13728.
161. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease/G.N.Tytgat et al.//*Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2008. – Vol.273. – P. 249-256.
162. Nijhawan P. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high grade dysplasia within Barrett's esophagus/P. Nijhawan, K Wang// *Gastroenterology.* – 2000. – V. 52. – P.328-332.

163. Nomura K., Iizuka T., Inoshita N. Adenocarcinoma of the cervical esophagus arising from ectopic gastric mucosa: report of two cases and review of the literature/ K. Nomura, T. Iizuka, N. Inoshita//Clinical J. Gastroenterology. – 2015. – Vol. 8. – P. 367–376.
164. Oguma J., Ozawa S., Kazuno A. Two-year follow-up period showing the natural history of a superficial esophageal adenocarcinoma arising in a long segment of Barrett's esophagus/ J. Oguma, S. Ozawa, A. Kazuno//Clinical J Gastroenterology. – 2016. – Vol. 9. – P. 289–292.
165. Ortis-Fernandes-Sordo J. Endoscopic resection techniques and ablative therapies for Barrett's neoplasia/ JOrtis-Fernandes-Sordo, A Parra-Blanco, A Garsia-Warona et al. // World J Gastrointest Endosc. – 2011. – V.3: - P. 171-182.
166. Overholt BF. Photodynamic therapy for Barret's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: Long-term results/BF Overholt , M. Panjehpour, DL Halberg et al. //Gastrointest Endosc. – 2003. – V. 58. – P. 183-188.
167. Pearson J.D. Endothelial cell function and thrombosis/JD Pearson//Baillieres Best Pract.Res.Clin.Hematol. – 1999. – V. 12. – P. 329-341.
168. Pereira –Lima JC. High power setting argon plasma coagulation for the eradication of Barrett's esophagus/ JC Pereira –Lima, JV Busnello, C Saul et al. //Am J Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 1661-8.
169. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Sampliner R. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus// Am J Gastroenterol. – 1998. – V. 93. – P.1028-1032.
170. Prasad GA. Utility of biomarcers in prediction of response to ablative therapy in Barrett's esophagus/ GA Prasad, KK Wang, KS Halling et al.//Gastroenterology. – 2008. – V. 135. – P. 370-379.

171. Rajendra Sh. Barrett's Esophagus/ Sh. Rajendra, P. Sharma// Current Treatment Options in Gastroenterology. – 2014. – Vol. 12. – P. 169–182.
172. Reid B.J. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia/BJ Reid, P Blount, Z Feng et al. //Am J Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P.3089-3096
173. RoscyT. Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett 's Esophagus / T Roscy //Endoscopy. – 2000. - Vol. 32. – NI. – P. 826-835.
174. Rudolph R. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus/ R.Rudolph, T. Vaughan, B. Storer et al. //Ann Intern Med. – 2000. – V. 132. – P.612-620.
175. Ruge M. Definition of Barrett's Esophagus Dysplasia: Are We Speaking the Same Language?/ M. Ruge, M. Pizzi, C.Castoro//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 559–565.
176. Samini M. Evidences for involvement of nitric oxide in the gastroprotective effect of bromocriptine and cyclosporine A on water immersion stress-induced gastric lesions/M. Samini, L. Moezi, N Jabarizadeh et al. //Pharmacol. Res. – 2002. – V. 46. – P. 519-523.
177. Saur D. Distinct expression of splice variants of neuronal nitric oxide synthase in the human gastrointestinal tract/ D. Saur //Gastroenterology. – 2000. – V. 118. – P. 849-858.
178. Sampliner RE. Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study/RE Sampliner, D.Faigel, MB Fennerty MB et al.//Gastrointestinal Endoscopy. – 2001. – V. 53(6). – P.554-8.
179. Sampliner R.E. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: Preliminary result/RE Sampliner, MB Fennerty, HS Garewal//Gastrointest Endosc. – 1996. – V. 44. – P. 523-525

180. Schemmer P. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding; Risk factor analysis of 121 consecutive patients/P. Schemmer, F.Decker, G.Dei-Anane // World J Gastroenterol. – 2006. – June 14. – V. 12 (22). – P. 3597-3601.
181. Schlemper R.J. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia/RJ Schlemper , RH Riddel, Y. Kato et al. //Gut. - 2000. - Vol. 47. - P. 251-255.
182. Schmitz R.J. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing for erosive esophagitis/ RJ Schmitz , P. Sharma, M. Topalovski et al. // Am J Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 2433(abstract)
183. Schnell T.G. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high grade dysplasia /TG Schnell , SJ Sontag, G. Chejfec et al. // Gastroenterology. – 2001. – V. 120. – P. 1607-1619
184. Schulz H. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole/H. Schulz, S.Miehlke, D.Antos et al.// Gastrointest Endoscopy. – 2000. – V. 51. – P. 659–63.
185. Shaheen NJ. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia/ NJ Shaheen, P. Sharma, BF Overholt et al. //N Engl J Med. – 2009. – V. 360. – P.2277-2288.
186. Shand A. Adenocarcinoma arising in columnar lined oesophagus following treatment with argon plasma coagulation/A. Shand, H. Dallal, K. Palmer et al. //Gut. – 2001. –V. 48. – P. 580-581.
187. Sharma P. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and the gastric cardia/P. Sharma, A. Weston, T. Morales et al. // Gut. – 2000. – V. 46. – P. 9-13
188. Sharma P. Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up./P.Sharma, PE Jaffe, A.Bhattacharyya et al.// Gastrointestinal Endosc. – 1999. – V. 49(4 Pt 1). – P. 442-6.

189. Sharma P. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus/ P. Sharma, M. Topalovski, MS Mayo et al.//Gastrointest Endosc. – 2001. – V. 54. – P. 289-293
190. Sharma P. A randomized controlled trial of ablation of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation versus argon plasma coagulation in combination with acid suppression: Long term results/P. Sharma, S. Wani, AP Weston et al.//Gut. – 2006. – V. 55. – P.1233–1239.
191. Sharma P. The development and validation of an endoscopic grading system Barretts esophagus: the Prague C&M Criteria/ P.Sharma, J.Dent, D.Armstrong et al.//Gastroenterology. – 2006. – V.131. – P, 1392-1399.
192. Shirvani V. Cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Ex vivo induction by bile salts and acid exposure/V. Shirvani, R. Ouatu-Lascar, B. Kaur et al. // Gastroenterology. – 2000. – V. 118. – P.487-496.
193. Shishkova N. Photodynamic Therapy in Gastroenterology/ N. Shishkova, O. Kuznetsova, T. Berezov//J. Gastrointestinal Cancer. – 2013. – Vol. 44. – P. 3251–259.
194. Siersema PD. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: not yet ready for the premier league of endoscopic interventions/ SD Siersema // Gastrointestinal Endoscopy. – 2005. – V.62(4). – P.503-507.
195. Skacel M. The diagnosis of low grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression/ M.Skacel// Am J Gastroenterol 2000; 95:3383-3387.
196. Spechler S J. History, molecular mechanism and endoscopic treatment of Barrett's esophagus/ SJ.Spechler, RE Petras, TL Gramlichet al.//Gastroenterology. – 2010. – V.138. – P. 854 - 869.
197. Stevens P.D. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus/PD Stevens, CJ Lightdale, PHR Green et al.// Gastrointest Endosc. – 1994. – V. 40. – P.747-749.



198. Stolte M. The pattern of invasion of early carcinomas of Barrett's esophagus is dependent on the depth of infiltration/M. Stolte, T.Kirtil, F.Oelig et al.//Pathol Res Pract. – 2010. – V. 206. – P.300-304.
199. Storek D. Endoscopic argon gas coagulation: initial experiences/ D. Storek, K.E. Grund, G. Gronback//Z. Gastroenterol. – 1993. – Vol. 30. – P. 675-9.
200. Subramanian Ch.,Triadafilopoulos G. Endoscopic Treatments for Dysplastic Barrett's Esophagus: Resection, Ablation, What Else?/ Ch. R. Subramanian, G. Triadafilopoulos//World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 597–605.
201. Tack G. Role of nitric oxide in the gastric accomodation and in meal indused satiety in humans/ G.Tack //Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 219-224.
202. Takeuchi K. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats/ K. Takeuchi, S. Kagawa, H. Mimaki et al. //Dig.Dis.Sci. 2002; 47: 2116–2114.
203. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach and colon//Gastrointest Endosc. – 2003. – V. 58. – P. S3-43.
204. Thorup C. Carbon monoxide indused vasodilatation and nitric oxide release but supresses endothelial NOS/ C. Thorup//Am.J.Physiol. – 1999. – V.277. – P. F882–F889.
205. Tigges H. Combination of endoscopic argon plasma coagulation and antireflux surgery of Barrett's esophagus/ H Tigges, KH Fuchs, J Marosce et al.// J Gastrointest surg. – 2001. – V. 5. – P. 251-9.
206. Titi M. Development of subsquamous high-grade dysplasia and adenocarcinoma after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus/M. Titi, A. Overhiser, O. Ulusarac et al. //Gastroenterology. – 2012. – V. 143. – P.564-566.

207. Toruk N.J. Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of C release by nitrosylating caspase 9/NJ Toruk//Cancer. Res. – 2002. – Vol. 62. – P. 1648-1653.
208. Van Laethem J L Eradication of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation and acid supression:immediate and mid-term results/J L Van Laethem, M.Cremer, MO Peny et al.//Gut. – 1998. – V. 43. – P.747-51.
209. Van Laethem JL Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelization of Barrett's esophagus/J L Van Laethem, M.Cremer, MO Peny et al //Gat. – 2000. – V. 46. – P. 574-577.
210. Van Laethem JL. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and in situ adeni\ocarcinoma/JLVan Laethem, M.Cremer, MO Peny et al //Endoscopy. – 2001. – V. 33. – P.257-61.
211. Van Sandick J. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma/J.vanSandick, J. vanLanschot, B. Kuiken et al.// Gut. – 1998. – V. 43. – P. 216-222
212. Vanderburgh A. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's oesophagus/ A. VanderBurgh, J.Dees, WCI Hop et al. //Gut. – 1996. – V. 139. – P. 5-8
213. Wani S. Endoscopic eradication of Barrett's esophagus/S. Wani, H. Sayana, P. Sharma//Gastrointest Endosc. – 2010. – V. 71. – P.47-166.
214. Wang J. Alpha-fetoprotein-producing esophageal adenocarcinoma: a mimicker of hepatocellular carcinoma/ J. Wang, W. Liu, K. Parikh//Clinical J. Gastroenterology. – 2017. – Vol. 10. – P. [17](#)–12.
215. Watari J. Carcinogenesis of Barrett's esophagus: a review of the clinical literature/ J. Watari, T. Oshima, H. Fukui//Clinical J. Gastroenterology. – 2013. – Vol. 6. – P.399–414.

216. Weinstein W. Erosive esophagitis impairs accurate detection of Barrett's esophagus: A prospective randomized double blind study/ W.Weinstein//Gastroenterology.–1999.–V.116.–P. A352(G1538)(abstract)
217. Yamazaki T. A case of simultaneous esophageal squamous cell carcinoma and Barrett's adenocarcinoma/T. Yamazaki., Y. Iwaya, M. Iwaya//Clinical J. Gastroenterology. – 2016. – Vol. 9. – P. 222–227.
218. Yau P. Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with Barrett's esophagus/ P. Yau , D. Watson, P. Devitt et al.// Arch Surg. – 2000. – V. 135. – P.801-805
219. Zaninotto G. Dysplastic Barrett's Esophagus/ G. Zaninotto, J. G. Hunter// World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P.557–558.
220. Zaninotto G. Surveillance for Low-Grade Dysplastic Barrett's Oesophagus: One Size Fits All?/ G. Zaninotto, C.Bennett// World J. Surgery. – 2015. – Vol. 39. – P.578-585.
221. Zhong C. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease / C. Zhong, L. Duan , K. Wang// Gastroenterology.– 2013.– V.48.– P. 601-610.
222. Ziche, M. Nitric oxide and angiogenesis/ M.Ziche, L. Morbidelli// J. Neurooncol. – 2000. – Vol. 50. – P. 139-148.
223. Zwas F. Scanning electron microscopy of Barrett's epithelial and its correlation with light microscopy and mucin stains/ F. Zwas, HM Shields, WG Doos et al.// Gastroenterology. – 1986. – V. 90. – P. 1932-1941.