

Використання біологічного зварювання як методу лікування метаплазії стравоходу

В. В. Тисельський, Б. Г. Бондарчук, В. А. Гордовський, А. Б. Кебало

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Application of biological welding as a method of treatment of esophageal metaplasia

V. V. Tyselskyi, B. G. Bondarchuk, V. A. Hordovskiy, A. B. Kebkalo

Shupyk National Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Реферат

Мета. Оцінити високочастотне зварювання живих тканин як варіант лікування хворих із стравоходом Барретта.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 73 хворих із стравоходом Барретта, у 36 із яких проводили аргонно–плазменну коагуляцію (1–ша група), а у 37 (2–га група) – високочастотне зварювання живих тканин. У дане дослідження були залучені хворі з коротким сегментом стравоходу Барретта C2–3M3–4 (Празька класифікація 2004 р.) та дисплазією тяжкого ступеня без вузлуотворення (VI Всесвітній конгрес Міжнародного товариства по захворюваннях стравоходу (ISED)).

Результати. У хворих 1–ї групи виник виражений набряк стінки стравоходу (за даними ендоскопічної ультрасонографії). У цій групі у 5 (13,89%) хворих після аргонно–плазменної коагуляції спостерігали явища стенозу стравоходу, які були усунуті методом балонної дилатації. У 8 (22,22%) хворих даної групи виник рецидив захворювання, що потребувало додаткового сеансу аргонно–плазменної коагуляції. У хворих 2–ї групи вказані вище запальні явища були менш виражені, а регенерація слизової оболонки відбувалась швидше, ніж у хворих 1–ї групи – 53 та 115 днів відповідно. Рецидив захворювання відмічено лише у 2 (5,41%) хворих 2–ї групи.

Висновки. Високочастотне зварювання живих тканин є безпечною та ефективною методикою лікування пацієнтів з метаплазією стравоходу.

Ключові слова: метаплазія стравоходу; деструкція слизової оболонки за допомогою біологічного зварювання; аргонно–плазменна коагуляція.

Abstract

Objective. To estimate a high–frequency welding of the living tissues as a variant of treatment for the Barrett's esophagus.

Materials and methods. Retrospective analysis of the treatment results was conducted in 73 patients, suffering Barrett's esophagus, in 36 of whom the argon–plasm coagulation was performed (Group I), while in 37 (Group II) – a high frequency welding of living tissues. Into the investigation the patients with a short–segment Barrett's esophagus C2–3M3–4 (the Prague Classification, 2004 yr) and a high–grade dysplasia without a nodule development (VI World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE) were included.

Results. In patients of Group I a severe esophageal edema have occurred in accordance to endoscopic ultrasonography data. In this Group in 5 (13.89%) patients after performance of the argon–plasm coagulation esophageal stenosis was observed, corrected by application of the balloon dilation. In 8 (22.22%) patients of this Group the disease recurrence have occurred, necessitating performance of additional seance of the argon–plasm coagulation. In patients of Group II the above mentioned inflammatory signs were less pronounced, and mucosal regeneration have proceeded more rapidly, than in patients of Group I – during 53 and 115 days, accordingly. The disease recurrence was noted in 2 (5.41%) patients of Group II only.

Conclusion. High–frequency welding of living tissues constitute a safe and effective method of treatment in patients, having esophageal metaplasia.

Keywords: esophageal metaplasia; mucosal destruction, using biological welding; argon–plasm coagulation.

Вірогідність виникнення залозистого раку у пацієнтів із циліндроклітинною (кишковою) метаплазією становить 0,5 – 0,8% спостереження на рік або 5 – 8% спостережень протягом життя [1 – 3]. Розповсюдженість метаплазії стравоходу серед жителів Європи за різними даними коливається від 2 до 5% [4, 5]. У той же час за наявності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) циліндроклітинна метаплазія слизової оболонки діагностується у 10– 15% пацієнтів [6, 7].

За даними Національного медичного дослідницького центру імені М. М. Блохіна ризик розвитку аденокарциноми (АК) на тлі стравоходу Барретта (СБ) у 30 125 разів

вище, ніж серед усього населення. У 7– 15% хворих із СБ при первинному ендоскопічному обстеженні може бути діагностована АК. Співвідношення чоловіків і жінок з АК стравоходу становить 7 до 1. Найчастіше ця пухлина розвивається у осіб білої раси. Середній вік хворих – 65 років. Дана пухлина вкрай рідко виявляється на ранніх стадіях захворювання, тому що її перебіг безсимптомний. Операбельність на момент встановлення діагнозу АК стравоходу зазвичай не перевищує 50%, а п'ятирічна виживаність таких пацієнтів становить менше 15%, особливо якщо пухлина проростає м'язову пластинку і/або у процес

залучені лімфатичні вузли. До моменту встановлення діагнозу раку стравоходу ураження лімфатичних вузлів відбувається у 30 – 75% хворих. Якщо ж АК стравоходу діагностована на ранній стадії, коли пухлина не проростає за межі підслизового шару, п'ятирічна виживаність хворих значно збільшується – до 63%.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2000 р. частота АК стравоходу щороку зростає на 5 – 10%, що перевищує аналогічний показник при всіх інших формах раку. Єдиною можливістю підвищення виживаності пацієнтів із АК стравоходу є виявлення передракових змін у стравоході. Але навіть при мікроскопічному дослідженні морфологічні прояви дисплазії не завжди очевидні. Встановлено, що СБ є ключовим етапом зміни епітелію на шляху прогресії до АК стравоходу.

Існує багато варіантів ендоскопічного лікування метаплазії стравоходу: аргонно-плазменна коагуляція (АПК), радіочастотна абляція (РЧА), монополярна коагуляція ураженої ділянки, кріодеструкція, фотодинамічна терапія тощо. Але жоден із названих методів не дає можливості наблизитись до 100% позитивного ефекту [8 – 12]. Крім того, повідомлялось про цілий ряд ускладнень, характерних для всіх перерахованих методик [12, 13], пов'язаних із пошкодженням слизової оболонки. Сам по собі ефект залежить від таких чинників: місця виконання процедури, досвіду фахівця, наявності необхідної апаратури, площі ураження, вартості процедури.

Високочастотне зварювання живих тканин (ВЧЗЖТ) – це новий метод, що заснований на більш низьких температурах впливу на слизову оболонку, який дозволяє обробляти поверхневі шари без пошкодження глибоких шарів. Метод був успішно використаний для ендоскопічного гемостазу при шлунково-кишковій кровотечі [14].

Мета дослідження: оцінити безпечність та результати застосування біологічного зварювання в лікуванні пацієнтів із метаплазією стравоходу.



*Рис. 1.
Зображення в режимі NBI. Процес біологічного зварювання.
Чітко візуалізується зона метаплазії, навколо робочого
електрода немає посткоагуляційного струпа.*

Матеріали і методи дослідження

Дане ретроспективне дослідження проведено в період з лютого 2017 по березень 2020 р. у спеціалізованому центрі. Пацієнтів із наявними супутніми тяжкими інфекційними захворюваннями, карциномою *in situ* в нижній третині стравоходу, хронічними захворюваннями у стадії декомпенсації, вагітних та віком до 18 років не включали в дослідження.

Усім пацієнтам до початку лікування були проведені загальноклінічні дослідження, напередодні виконана езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС) із забором біоптатів змінної слизової оболонки стравоходу та виконанням морфологічного дослідження. Інтразофагальне рН-тестування проведено всім пацієнтам (індекс DeMeester перевищував 145) [15].

Також усі хворі за 12 год до процедури приймали езомепразол 40 мг перорально та мотиліум 10 мг, щоб зменшити рефлюкс у стравохід. Усі ендоскопічні втручання виконані під внутрішньовенною седацією за стандартними схемами.

Процедуру виконували, застосовуючи гастроскоп Olympus EVIS EXERA III (CV-190).

У 36 (49,32%) хворих виконали АПК (Bowa arc plus 200; monopolar cable, endoscopy, 2,8 mm socket, for 4 mm, 4,5 m; program 11: ArcPlus Online) ураженої слизової оболонки за стандартною методикою з подальшою терапією інгібіторами протонної помпи (ІПП) та прокінетиками (1-ша група). У 2-гу групу включили 37 (50,68%) пацієнтів, яким виконали деструкцію слизової оболонки із використанням біологічного зварювання за допомогою апарата «Патонмед ЕКВ3-300» із подальшою медикаментозною терапією, як у 1-й групі.

Пристрій «Патонмед ЕКВ3-300», розроблений Інститутом електрозварювання імені Є. О. Патона Національної академії наук України, м. Київ, має режим автоматичного зварювання з електричним опором 20 Ом. До даного пристрою під'єднаний гнучкий біполярний ендоскопічний зонд діаметром 8,5 Fr, на кінці якого два електроди закручені по спіралі (довжина відкритих електродів 5 мм). Режим автоматичного зварювання передбачає самостійне визначення оптимального часу, необхідного для досягнення повної деструкції. Даний механізм полягає в тому, що при проходженні струму температура тканини підвищується до температури коагуляції білків і денатурації клітин 60 °С, при цьому її опір зменшується у 2,5 – 3 рази. Зневоднення тканини супроводжується зростанням її опору. Коли тканина повністю зводниться, її опір різко збільшується, що є ознакою сформованої зварювальної точки і сигналом до закінчення зварювання. У такий спосіб виконували обробку всієї площі ураженої слизової оболонки. Під час виконання даної процедури не відмічали диму, а також прилипання посткоагуляційного струпа до електродів (рис. 1).

Пацієнти 1-ї і 2-ї груп перебували у стаціонарі одну добу. Після виписки із стаціонару пацієнти приймали езомепразол 20 мг 2 рази на день та мотиліум 10 мг 3 рази на день по 14 днів. Також цим хворим виконувалась контрольна ЕГДС кожні 1, 3, 6 міс (± 4 – 7 днів) із забором бі-

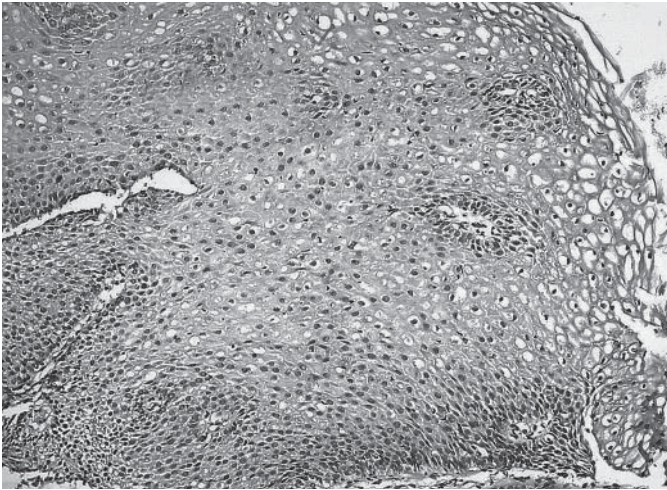


Рис. 2.
 Біоптат слизової оболонки нижньої третини стравоходу через 25 днів після ВЧЗЖТ. Повна відсутність метоплазії епітелію з мінімальною лейкоцитарною інфільтрацією у підлеглих тканинах та мізерним ангиогенезом. Фарбування гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

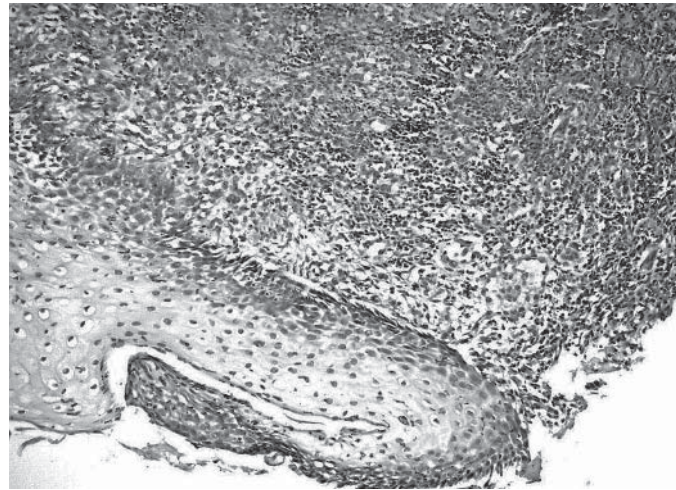


Рис. 3.
 Біоптат слизової оболонки нижньої третини стравоходу через 25 днів після АПК. Метоплазії немає, але дуже виражені лейкоцитарна інфільтрація та ангиогенез, а також густа грануляційна тканина. Фарбування гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

оптатів із зони виконання деструкції з подальшим морфологічним дослідженням (рис. 2, 3) [13].

Для статистичного аналізу отриманих даних використано програму «STATISTICA 10 for Windows». Для вибору методів статистичного аналізу було здійснено перевірку закону розподілу аналізованих показників на відповідність нормальному закону розподілу. За критерієм Шапіро–Вілка (кількість досліджуваних величин менше 50) було виявлено, що набори даних для аналізу не мають нормального закону розподілу ($p < 0,05$). Тому для порівняння кількісних досліджуваних показників був використаний непараметричний U–критерій Манна–Вітні, а для порівняння якісних показників – критерій χ^2 . Для порівняння параметрів, що рідко виявлялись у досліджуваних групах (кількість спостережень у групі 5 і менше), для оцінки значущості міжгрупової різниці за частотними характеристиками використовувався точний критерій Фішера. Отримане значення точного критерію Фішера $p > 0,05$ свідчило про відсутність статистично значущих відмінностей, а значення $p < 0,05$ – про їх наявність. Для всіх статистичних оцінок проводилася перевірка їх статистичної значущості на рівні не нижче 95,0% ($p < 0,05$).

Це дослідження було схвалено комітетом з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. З пацієнтами, відібраними для дослідження, була проведена дискусія про новизну методики і стандартної альтернативи (АПК).

Результати

Усього проліковано 73 хворих: 36 (1–ша група) – методом АПК, 37 (2–га група) – шляхом ВЧЗЖТ. Між групами хворих не було відмінностей за демографічними характеристиками або наявними супутніми захворюваннями.

Після АПК у 5 (13,89%) пацієнтів розвинувся стеноз, а після ВЧЗЖТ таких пацієнтів не було, статистична різни-

ця достовірна ($\chi^2 = 0,025$, $p < 0,05$). У 8 (22,22%) пацієнтів після АПК виник рецидив (наявність островців залишкової тканини), що потребувало подальшого лікування, а після ВЧЗЖТ рецидив виник у 2 (5,41%) пацієнтів, різниця статистично достовірна ($\chi^2 = 0,046$, $p < 0,05$). Про значний біль в епігастральній ділянці після процедури АПК повідомили 7 (19,44%) пацієнтів, після процедури ВЧЗЖТ – лише 1 (2,7%) пацієнт, різниця статистично достовірна ($\chi^2 = 0,028$, $p < 0,05$).

Гістологічно зона некрозу тканини відповідала площі електрода, а глибина ураження не перевищувала 1 мм (по завершенні зварювання виконувалась біопсія обробленої слизової оболонки з подальшим морфологічним дослідженням, що й підтверджувало глибину ураження). Глибокі шари стінки стравоходу некротичних змін не зазнавали. Гістологічна ремісія у хворих 1–ї групи наставала за (115 ± 6) днів; 2–ї групи – за (53 ± 3) дні, що у 2,2 рази швидше (U–критерій Манна–Вітні, $p < 0,001$).

Обговорення

Нами представлено перше дослідження, присвячене новій методиці – високочастотному зварюванню для лікування метоплазії стравоходу. ВЧЗЖТ є безпечним й ефективним методом лікування цього захворювання. Дане дослідження демонструє значну перевагу використання цієї техніки над стандартним лікуванням АПК щодо поліпшення і прискорення загоювання та відновлення тканин, а також значно меншого шансу виникнення ускладнень. Як морфологічним, так і гістологічним дослідженням не виявлено глибоких пошкоджень тканин і підтверджено дуже швидке й безболісне одужання. З урахуванням відсутності значних ускладнень, таких як стеноз і рецидив, ВЧЗЖТ є хорошим варіантом для пацієнтів з метоплазією. У запропонованому механізмі для цієї техніки використовується петля негативного зворотного зв'язку: коли тка-

нина досить зневоднена, зварювання автоматично зупиняється і не відбувається подальше пошкодження тканини. Більш низька температура, необхідна для досягнення бажаних результатів, і майже бездимне виконання процедури полегшують її адаптацію (наявність зворотного зв'язку виключає потребу значного додаткового навчання для визначення тривалості лікування).

Відносно низька вартість обладнання та витратних матеріалів може зробити ВЧЗЖТ більш привабливим для ширшого використання, що поліпшить доступ пацієнтів до профілактики раку. Серед інших методів лікування стравоходу Барретта РЧА є одним із тих, що найчастіше використовуються. Дослідження показують (Кокранівська робоча група і Орман мета-аналіз, що охоплює 3802 спостереження), що ерадикація за наявності дисплазії відбувається у 86 – 91% пацієнтів, а частота стриктур стравоходу становить 5 – 8% [8, 16, 17]. Однак у нашому регіоні РЧА в даний час недоступна, тому для цього дослідження можна провести тільки порівняння з АПК. Отримані нами результати застосування АПК узгоджуються з раніше опублікованими результатами, які демонструють частоту повної ерадикації 36 – 100%, частоту рецидивів до 66%, і рекомендацією Американської асоціації гастроентерологів [13]. Основні недоліки цього дослідження – його ретроспективна нерандомізована природа і невелика кількість пацієнтів. Доступні лише коротко- і середньострокові результати.

Висновки

1. ВЧЗЖТ є безпечною й ефективною недороговартісною методикою лікування метаплазії стравоходу.

2. Необхідні подальші дослідження, щоб вивчити віддалені результати цієї техніки та порівняти її з іншими методами лікування стравоходу Барретта.

Підтвердження

Фінансування. За кошти авторів. Автори не отримували ніяких винагород від фірм-виробників, у тому числі конкурентів, здатних впливати на результати роботи. Дана робота не претендувала на отримання грантів.

Інформація про внесок кожного учасника. Тисельський В. В. – збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, аналіз отриманих даних, підготовка тексту; Бондарчук Б. Г., Гордовський В. А. – отримання результатів, аналіз отриманих даних; Кебало А.Б. – розробка концепції та дизайну дослідження, редагування та корекція тексту.

Конфлікт інтересів. Автори не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали та схвалили остаточний варіант статті. Всі автори дали згоду на публікацію даного рукопису.

References

1. Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Cause-specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1375–83. doi:10.1053/j.gastro.2013.02.050, 1383.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.050. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23583429.

2. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):390–405. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.046. . Epub 2017 Aug 3. PMID: 28780073.

3. Cook MB, Coburn SB, Lam JR, Taylor PR, Schneider JL, Corley DA. Cancer incidence and mortality risks in a large US Barrett's oesophagus cohort. *Gut*. 2018;67(3):418–529. doi:10.1136/gutjnl-2016-312223. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28053055; PMCID: PMC5827961.

4. Isakov VA. NERD and ERD: two sides of the same coin? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Russian edition. 2008;1(3)166–8. [In Russian].

5. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191–8. doi:10.1055/s-0042-122140. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122386.

6. Fitzgerald RC, Vaezi MF. Esophageal Diseases. *Gastroenterology*. 2018;154(2):263–6. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.017. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29274867.

7. Lyamina SV, Maev IV, Kladovikova OV, Malyishev IYu. Cellular and molecular mechanisms of inflammation of esophageal mucosa under different clinical course of gastroesophageal reflux disease and its complications. *Terapevticheskiy arhiv*. 2018;90(2):79–84. [In Russian].

8. Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD004060. doi: 10.1002/14651858.CD004060.pub2. PMID: 20091557; PMCID: PMC7163253.

9. Sie C, Bright T, Schoeman M, Game Ph, Tam W, Devitt P, et al. Argon plasma coagulation versus endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: late outcomes from two randomized trials. *Endoscopy*. 2013;45(11):859–65. doi:10.1055/s-0033-1344584. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24019134.

10. Nelsen EM, Hawes RH, Iyer PG. Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Surg Clin North Am*. 2012;92(5):1135–54. doi: 10.1016/j.suc.2012.07.009. Epub 2012 Aug 20. PMID: 23026274; PMCID: PMC3727425.

11. Reed CC, Shaheen NJ. Management of barrett esophagus following radiofrequency ablation. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(7):377–86.

12. Grubnik VV, Malinovskiy AV. Critical aspects of laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. *Odessa: VMV*; 2015. 106 p. ISBN 978-966-413-513-6. [In Russian].

13. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):e18–52. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.031. PMID: 21376939; PMCID: PMC3258495.

14. Trylisky Y, Kebkalo A, Wong CS, Rublenko S, Rublenko M, Ilynskyy M, et al. Safety analysis of endoscopic haemostasis using a high-frequency live tissue electric welding device – EKVZ300 PATONMED. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(3):234–7. doi: 10.5114/pg.2018.78289. PMID: 30302170 PMCID: PMC6173082.

15. Barkalova EV, Ovsepyan MA, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Lyamina SV, Maev IV. Evaluation of high-resolution esophagus pH-impedance and manometry indicators in patients with various forms of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Farmateka*. 2017;(20):50–6. doi:10.17116/terarkh201789276–83. [In Russian].

16. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1245–55. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.039. Epub 2013 May 2. PMID: 23644385; PMCID: PMC3870150.

17. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology*. 2011;141(2):460–8. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.061. Epub 2011 May 6. PMID: 21679712; PMCID: PMC3152658.

Надійшла 12.02.2020