

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Darius Kriukas

**SUNKIŲ GASTROEZOFAGINIO REFLIUKSO
FORMŲ CHARAKTERISTIKA BEI BARETO
STEMPLĖS SINDROMO PROGRESAVIMO
RIZIKOS VEIKSNIAI**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2008

Disertacija rengta 2002–2007 metais Panevėžio apskrities ligoninėje.
Disertacija ginama eksternu.

Mokslinis konsultantas:

Prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Disertacija ginama Kauno medicinos universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

Doc. dr. Gediminas Kiudelis (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Nariai:

Prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Doc. dr. Arturas Inčiūra (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Prof. habil. dr. Algimantas Irnius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Prof. habil. dr. Saulius Petkevičius (Lietuvos veterinarijos akademija, biomedicinos mokslai, veterinarijos medicina – 12 B)

Oponentai:

Dr. Antanas Mickevičius (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Prof. habil. dr. Liudvika–Laima Griciūtė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2008 m. lapkričio 18 d. 15 val. Kauno medicinos universiteto klinikų Didžiojoje auditorijoje.

Adresas: Eivenių g. 2, LT – 50009 Kaunas, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2008 m. spalio 17 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Kauno medicinos universiteto bibliotekoje.

Adresas: Eivenių g. 6, LT-50161 Kaunas, Lietuva.

Turinys

1. Įvadas	4
2. Darbo tikslas ir uždaviniai	5
3. Literatūros apžvalga	7
3.1. Gastroezofaginio reflukso liga	7
3.1.1. GERL apibrėžimas ir problemos aktualumas	7
3.1.2. GERL epidemiologija	8
3.1.3. GERL patogenezė	9
3.1.4. GERL klinika, klasifikacija, diagnostika ir komplikacijos	18
3.1.5. GERL gydymo principai	24
3. 2. Bareto stemplė	27
3.2.1. Bareto stemplės apibrėžimas ir ligos sampratos raida	27
3.2.2. Bareto stemplės epidemiologija	29
3.2.3. Bareto stemplės patogenezė ir rizikos veiksniai	31
3.2.4. Bareto stemplės klinika , ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplė	36
3.2.5. Bareto stemplės eiga ir sekimo galimybės	38
3.2.6. Bareto stemplės gydymo galimybės	41
4. Tirtasis kontingentas ir tyrimo metodai	44
5. Rezultatai	54
5.1. Erozinio ezofagito ir Bareto stemplės dažnumas tarp endoskopijai atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų	54
5.2. Ligonų, sergančių įvairaus sunkumo GERL formomis, klinikinių, endoskopinių ir morfologinių požymių palyginamoji analizė	60
5.3. Ilgo ir trumpo segmento BS sergančių ligonių klinikinių ir morfologinių duomenų analizė ir 24 mėnesių trukmės ligos progresavimo stebėjimas	75
6. Rezultatų aptarimas	87
7. Išvados	103
8. Literatūros sąrašas	104
9. Priedai	119
10. Disertacijos tema spausdintų darbų sąrašas	127

1. Įvadas

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) – skrandžio turinio refluksas, sukeliantis klinikinius simptomus, varginančius du ar daugiau kartų per savaitę bei įtakančius gyvenimo kokybę ir/ar didinančius komplikacijų atsiradimą [41]. Sergamumas GERL per paskutiniuosius tris dešimtmečius sparčiai didėja visame pasaulyje, ypač ekonomiškai gerai išsivysčiusiose šalyse [102,135,191,192]. Jis skiriasi įvairiuose regionuose, tačiau nėra dar ištirtas Rytų ir Centrinėje Europoje, tarp jų ir Lietuvoje [173]. Sergamumo didėjimas siejamas su daugeliu faktorių: gyvenimo trukmės ilgėjimu, dietos ir mitybos įpročių, gyvenimo būdo pasikeitimu, mažėjančiu infekuotumu *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) populiacijoje [67,173]. GERL patogenezė yra sudėtinga, ne visi rizikos veiksniai iki galo ištirti, be to, jie gali skirtis įvairiuose regionuose priklausomai nuo mitybos, infekuotumo *H.pylori* bakterija populiacijoje.

1983 metais atradus *H.pylori* bakteriją, pasiektas esminis lūžis skrandžio ligų patogenezės supratime ir gydyme [121]. Dėl surasto efektyvaus antibakterinio ir antisekrecinio gydymo pasaulyje ženkliai sumažėjo sergamumas opalige, tačiau stebimas didėjantis sergamumas GERL [49,173]. Išlieka nežinomas *H.pylori* bakterijos ryšys su GERL, jo sunkumu, nėra žinoma, ar šios infekcijos išnaikinimas sukelia GERL ir/ar pasunkina jos eigą.

Viena iš aktualiausių problemų gastroenterologijoje tampa su GERL susijusių sunkių komplikacijų – Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos – skaičiaus didėjimas [16,172,176]. Stemplės adenokarcinoma yra vienas iš piktybinių susirgimų, kurio naujų atvejų skaičius pasaulyje paskutiniajame dešimtmetyje didėja [16,102]. Pradėjus taikyti videoendoskopiją gastroenterologijoje, pagerėjo erozinio ezofagito, Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos diagnostika. Tačiau yra daug neatsakytų klausimų, susijusių su šių ligų patogenezė, rizikos veiksniais, ligos prevencija, ligonių stebėjimu jau diagnozavus Bareto stemplę ir/ar displaziją. Nėra visiškai ištirti veiksniai, turintys įtakos Bareto stemplės išsivystymui, kaip ir displazijos ir adenokarcinomos vystymuisi jau nustatius Bareto tipo stemplės gleivinės metaplaziją. Nėra bendro sutarimo ir dėl šių susirgimų gydymo. Bareto stemplės, kaip priešvėžinio susirgimo, samprata per paskutinius kelis dešimtmečius daug kartų keitėsi, ir išlieka diskusijų objektu iki šiol. Lietuvoje nėra atlikta Bareto stemplės epidemiologinių tyrimų, nėra priimta ligonių stebėjimo strategija ir gydymo taktika. Šiems klausimams spręsti būtina tirti demografinius, klinikinius, endoskopinius ir morfologinius požymius, įtakančius gastroezofaginio reflukso ligos sunkių formų bei komplikacijų išsivystymą, bei išsiaiškinti ikivėžinio susirgimo (Bareto stemplės) progresavimo rizikos veiksniai.

2. Darbo tikslas ir uždaviniai

2.1. Darbo tikslas

Ištirti klinikinius, endoskopinius ir morfologinius požymius, įtakojančius gastroezofaginio reflukso ligos sunkių formų bei komplikacijų (Bareto stemplės) išsivystymą bei nustatyti ikivėžinio susirgimo, Bareto stemplės, progresavimo rizikos veiksnius.

2.2. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti erozinio ezofagito ir jo komplikacijos – ikivėžinio susirgimo, Bareto stemplės, dažnį tarp endoskopiniam tyrimui atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto skundų ir/ar „pavojaus“ simptomų.
2. Nustatyti klinikinius, endoskopinius ir morfologinius požymius, susijusius su gastroezofaginio reflukso ligos sunkumu.
3. Nustatyti klinikinius, endoskopinius ir morfologinius požymius, susijusius su ikivėžiniu susirgimu – Bareto stemple.
4. Nustatyti skrandžio, skrandžio – stemplės jungties ir stemplės gleivinės morfologinius pakitimus, sergant įvairaus sunkumo GERL ir Bareto stemple.
5. Išanalizuoti trumpo ir ilgo segmento Bareto stemple sergančių asmenų klinikinius, endoskopinius ir morfologinius ypatumus.
6. Nustatyti rizikos veiksnius, įtakojančius ikivėžinio susirgimo – Bareto stemplės – progresavimą dvejų metų stebėjimo laikotarpiu.

2.3. Darbo mokslinis naujumas

Pastarąjį dešimtmetį medicinos literatūroje paskelbta daug darbų, kuriuose analizuojami įvairūs veiksniai, lemiantys GERL ir Bareto stemplės išsivystymą. Įrodyta, kad sergant Bareto stemple padidėja rizika susirgti stemplės adenokarcinoma [102,155,172,176,184]. Daug dėmesio skiriama veiksniams, kurie gali turėti reikšmės šios ligos progresavimui. Atliekamos įvairios stebėjimo studijos sergantiems Bareto stemple siekiant kuo anksčiau diagnozuoti

displaziją ir adenokarcinomą [83,186]. Daugelis studijų, nagrinėjančių šiuos klausimus, atliktos ekonomiškai išsivysčiusiose valstybėse, kur sergamumas GERL ir Bareto stemple yra didelis, o infekotumas *H.pylori* populiacijoje mažas. Tačiau neradome duomenų apie panašius tyrimus Rytų ir Centrinėje Europoje – didelio *H.pylori* infekcijos paplitimo regionuose. Lietuvoje tai pirmasis tyrimas, kompleksiškai nagrinėjantis sergamumą GERL ir Bareto stemple, įvairių rizikos veiksnių vaidmenį šių ligų išsivystymui. Pirmą kartą Lietuvoje ir Rytų Europoje dvejus metus stebėti Bareto stemple sergantys ligoniai bei nustatyti šio ikivėžinio susirgimo progresavimo rizikos veiksniai. Nauja šiame darbe ir tai, kad nustatėme apsauginį *H.pylori* infekcijos vaidmenį sunkių GERL formų ir Bareto stemplės išsivystymui. Be to, šiame darbe pirmą kartą buvo atliktas išsamus skrandžio urvo, kūno, kardijos, stemplės – skrandžio jungties ir stemplės gleivinės pažeidimo morfologinių požymių įvertinimas sergantiems GERL.

3. Literatūros apžvalga

3.1. Gastroezofaginio reflukso liga

3.1.1. Gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) apibrėžimas ir problemos aktualumas

Gastroezofaginio reflukso liga – skrandžio turinio refluksas, sukeliantis klinikinius simptomus, įtakojančius gyvenimo kokybę ir/ar didinančius komplikacijų atsiradimą. Refliuksas laikomas patologiniu, jei rėmuo atsiranda ir vargina 2 ir daugiau kartų per savaitę [41]. Tai lėtinė paūmėjanti liga, kuri didesnei daliai pacientų yra stabili ir jos intensyvumas nekinta per ilgą stebėjimo laikotarpį.

Liga diagnozuojama remiantis vien tik simptomais, jos diagnostika nėra sunki, instrumentiniai tyrimai reikalingi patvirtinti diagnozę ir nustatyti ligos formą bei komplikacijas. Daugelis pacientų nepakankamai įvertina reflukso simptomus, nepripažįsta to kaip ligos požymio ir ne visi kreipiasi į gydytoją. Stebimas vadinamas „ledkalnio“ fenomenas, kai dalis ligonių dėl simptomų kreipiasi į gydytoją, o kiti nesikreipia ir gydosisi patys. E. Louis (2002) atlikto tyrimo duomenimis tik 55 proc. sergančių GERL konsultuojasi su gydytoju, 18 proc. – su vaistininku, o 27 proc. niekur nesikreipia ir vartoja antacidą [115]. Dažniausiai nelaiku pradėtas, neadekvatus ir nekokybiškas GERL gydymas sąlygoja blogą ligonių gyvenimo kokybę ir pavojingų komplikacijų išsivystymą.

Gastroezofaginio reflukso liga paskutiniame dešimtmetyje tampa viena iš svarbiausių problemų gastroenterologijoje. Jos aktualumas susijęs su pastoviai didėjančiu sergamumu GERL, daugelis sergančiųjų yra darbingo amžiaus ir liga turi didelės įtakos jų gyvenimo kokybei. I. Dimmenn (2002) atlikto tyrimo duomenimis, tik psichikos ligos turėjo didesnę reikšmę gyvenimo kokybei, o tuo tarpu sergantiems GERL gyvenimo kokybė labiau nukentėjo nei sergantiems opalige, krūtinės angina, hipertenzija ar kitais kardiovaskuliniais susirgimais. Didele problema tampa su GERL susijusių sunkiausių komplikacijų – Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos – skaičiaus didėjimas. Beje, tai vienas iš piktybinių susirgimų, kurio naujų atvejų skaičius pasaulyje išlieka didėjantis [16,176]. GERL ir su ja susijusių komplikacijų (Bareto stemplė, stemplės adenokarcinoma) tyrinėjimai yra vienas iš didžiausių mokslininkų susidomėjimo objektų, nes išlieka neaiškūs šio susirgimo rizikos

veiksniai, *H.pylori* reikšmė ligos išsivystymui, ligos komplikacijų (Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos) prevencija, sekimas ir gydymas.

3.1.2. GERL epidemiologija

Sergamumas GERL per paskutiniuosius tris dešimtmečius sparčiai didėja visame pasaulyje, ypač ekonomiškai gerai išsivysčiusiose Vakarų Europos ir Šiaurės Amerikos šalyse, todėl šią patologiją galima vadinti „civilizacijos“ liga. Hospitalizacijų skaičius dėl GERL ir su ja susijusių komplikacijų nuo 1970 m. iki 1987 m. padidėjo net 2 kartus [135]. Priežasčių susirgimo skaičiaus didėjimui yra daug: 1. Gyvenimo trukmės ilgėjimas; natūraliai, daugiau ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse, gyventojų populiacija sensta. 2. Gyvenimo būdo pasikeitimas: įtemptas darbas, stresas, rūkymas, alkoholio (>7 vnt/savaitę) ir gausus įvairių medikamentų (estrogenų ir kt.) vartojimas, nutukimas. M. Nilsson ir kt. (2003) Norvegijoje ištyrė 65000 asmenų, iš kurių trečdalis buvo nutukę. Daugiau nei 10 proc. jų buvo diagnozuota GERL, ir autorius nustatė tiesioginį ryšį tarp kūno masės indekso (KMI) dydžio ir rėmens intensyvumo [138]. HB. El-Serag (2005) taip pat nustatė tiesioginį ryšį tarp KMI dydžio ir GERL simptomų intensyvumo, o J. Lobenz (2004) įrodė, kad nutukimas yra nepriklausomas rizikos veiksnys sunkių GERL formų ir komplikacijų išsivystymui [47,111]. Esant nutukimui, rizika susirgti Bareto stemple padidėja 2,5 karto [183]. Daugelyje epidemiologinių tyrimų įrodyta, kad alkoholis, tiesiogiai žalojančiai veikdamas stemplės epitelį, bei rūkymas, sutrikdydamas apatinio stemplės rauko veiklą, yra nepriklausomi rizikos veiksniai GERL ir jo komplikacijų išsivystyme [75,131,161]. 3. Dietos ir mitybos įpročių pasikeitimas: „greitas“ maistas, persivalgymas prieš miegą, riebus, kaloringas maistas, sintetiniai gėrimai, pvz. „coca-cola“. 4. Mažėjantis infekuotumas *H.pylori* infekcija populiacijoje: epidemiologiniai tyrimai rodo, kad mažėjant infekuotumui *H.pylori* mažėja sergamumas opalige, o didėja sergamumas GERL ir su ja susijusiomis komplikacijomis: Bareto stemple, stemplės adenokarcinoma, t.y. stebimos vadinamos ligų sergamumo žirklys [48].

GERL – labai dažnas susirgimas, kuriuo serga 6–10 proc. visų suaugusių gyventojų ir yra vienas dažniausių virškinimo sistemos susirgimų [114]. Remiantis Gallup apklausos duomenimis, reflukso simptomus (rėmenį, atpylimą rūgštimi) kartą per mėnesį jaučia net 44 proc. JAV gyventojų, kartą per savaitę – 27 proc. ir kasdien – 7 proc. apklaustųjų [190]. Rėmuo – labai dažnas simptomas ir Europoje. Rėmens graužimą kartą per savaitę jaučia apie 8 proc. italų ir net 17 proc. Šiaurės Europos suaugusių gyventojų [149,204].

Sergamumas tarp moterų ir vyrų nesiskiria [203], tik moterys dažniau serga neerozine GERL forma, o vyrai – sunkesnėmis formomis [90]. Jiems taip pat dažniau nustatomos ir komplikacijos: Bareto stemplė vyrams diagnozuojama 2–3 kartus, o stemplės adenokarcinoma – net 5–8 kartus dažniau nei moterims [26].

GERL sergamumas yra panašus įvairaus amžiaus grupėse, tačiau vyresni dažniau linkę sirgti sunkesnėmis formomis, jiems taip pat dažniau nustatomos komplikacijos [81]. Su amžiumi retėja rėmens epizodai, tačiau dažniau pasitaiko erozinis stemplės pažeidimas [81,114,115].

GERL yra nevienodai paplitęs įvairiuose pasaulio regionuose. Daugiausia sergančių nustatoma Šiaurės Amerikoje, didelis sergamumas yra ir Europoje, kuris yra didėjantis einant iš pietų link šiaurės [196,204]. Stebimas sergamumo GERL didėjimas Centrinės ir Rytų Europos šalyse. Žymiai mažesnis sergamumas GERL stebimas Azijoje. Tiesa, paskutiniaisiais metais šių susirgimų skaičius didėja ir šiame regione. Jei 1994 m. Singapūre rėmens graužimą nurodė 1,6 proc. apklaustų asmenų, tai 2000 metais jau – 9,9 proc. Taivanyje tarp pacientų, atsiųstų endoskopijai, erozino ezofagito atvejų skaičius per paskutinius 10 metų padidėjo nuo 5 iki 15 proc. [77,91]. Afrikoje sergamumas išlieka labai mažas. Sergamumas tarp baltųjų yra žymiai didesnis nei juodųjų ir panašus į Amerikos mulatų sergamumą.

Priklausomai nuo regiono skiriasi ir GERL sunkumo formos. Jei Azijoje neerozinė forma nustatoma iki 90 proc. sergančių GERL, Europoje 50–70 proc. atvejų, tai Šiaurės Amerikoje tik nežymiai daugiau nei 50 proc. sergančiųjų. Šiaurės Amerikoje stebimas didžiausias dažnis ir komplikacijų: Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos. Tuo tarpu minėtos komplikacijos ypatingai retai diagnozuojamos Azijos šalyse [77].

3.1.3. GERL patogenezė

Gastroezofaginis refliuksas – skrandžio turinio patekimas į stemplę. Šis reiškinys yra fiziologinis, plačiai paplitęs, pasitaikantis visiems žmonėms [81,181]. Dažniausiai refliuksas jokių simptomų nesukelia, nes trunka trumpai, pasireiškia retai ir stemplės motorinė funkcija greitai grąžina refliuksatą į skrandį.

Susidarius sąlygoms ir veikiant predisponuojantiems veiksniams, refliuksas tampa „patologiniu“ t.y. jis įvyksta labai dažnai, pailgėja refliuksato užsilaikymas stemplėje ir kontaktas su gleivine, sutrinka stemplės apsivalymas. Kliniškai tai pasireiškia rėmens graužimu, o atliekant pH – metriją stemplės pH < 4 nustatomas daugiau nei 6% paros laiko

[61]. Normaliomis sąlygomis skrandyje terpė yra rūgštinė dėl parietalinių ląstelių gaminamos HCl (pH 1 – 2), tuo tarpu stemplėje terpė yra šarminė (pH > 4).

Pagrindinį antirefliuksinį barjerą sudaro apatinis stemplės raukas, nepakitusi diafragmos kojyčių funkcija ir Hiso anatomicinis kampas.

Apatinis stemplės raukas atlieka pagrindinį vaidmenį GERL patogenezėje. Pradžioje buvo galvojama, kad tai susiję su pastoviu apatinio stemplės rauko silpnumu, kurio metu įvyksta „laisvas“ refliuksas. Rečiau refliuksas įvyksta rijimo metu ar esant padidėjusiam intraabdominaliniam (vidiniam pilvo) spaudimui – „streso“ refliuksas. P. Stal ir bendraautoriai 1999 m. pastebėjo, kad daugiau nei 65% sergančių GERL refliuksas įvyksta apatinio stemplės rauko savaiminio atsipalaidavimo metu, o ne tik rijimo metu [181]. Tolesni manometriniai tyrimai patvirtino šią nuostatą, kad būtent savaiminis rauko atsipalaidavimas yra svarbiausias veiksnys refliuksui įvykti [72]. Apatinio stemplės rauko savaiminis atsipalaidavimas – fiziologinis procesas, įvykstantis dažniausiai po valgio, kai riaugėjimo metu pašalinamas oras iš skrandžio. Jis nesusijęs su valgymu, rijimu ir valingai visiškai nevaldomas [61,158]. Sergant GERL, apatinio stemplės rauko savaiminis atsipalaidavimas įvyksta žymiai dažniau, ypač nakties metu, trunka ilgiau nei sveikiems ir net du kartus dažniau yra susijęs su refliuksu [105,127,148]. Normoje, esant visai uždarytai stemplės ir skrandžio jungčiai, apatinio stemplės rauko spaudimas yra 20–30 mmHg [129]. Didesnis spaudimas būna nakties metu, mažesnis – pavalgys. Stemplės raukas fiziologiškai atsidero rijimo metu 1,5–2,5 s laikotarpiui. Net ir 3–5 mmHg spaudimas neleidžia įvykti refliuksui.

Anatominė apatinio stemplės rauko sudėtis yra sudėtinga ir skiriasi nuo įprasto rauko sudėties [42]. Tik 1979 m. D. Liebermann autopsijos metu atlikti tyrimai leido suprasti apatinio stemplės rauko sudėtį [106]. Jį sudaro du raumenų pluoštai: cirkuliaros skaidulos, esančios pogleivyje apatinėje stemplės dalyje, ir įstrižinės 2,5–3 cm ilgio skaidulos, esančios muscularis mucosa sluoksnyje, prasidedančios ties Hiso kampu ir einančios įstrižai link skrandžio mažosios kreivės. Pilnavertę rauko funkciją užtikrina tik koordinuoti abiejų raumenų pluoštų susitraukimai. Vidutiniškai apatinis stemplės raukas būna 4 cm ilgio ties diafragmos anga, o kvėpuojant gali pasislinkti iki 2 cm. aukštyn ir žemyn. Skrandžio ir stemplės gleivinių riba būna ties rauko viduriu. Apatinio stemplės rauko savaiminio atsipalaidavimo priežastys yra įvairios ir ne visai aiškos, daugelis mechanizmų – dar nesuprasti. Rauko savaiminio atsipalaidavimo priežastims paaiškinti siūlomos kelios teorijos:

1. Neuromiogeninė teorija. SI. Franzi (1990) nustatė, kad kardialinėje skrandžio dalyje esantys mechanoreceptoriai perduoda impulsus į nucleus tractus solitarius, esantį pailgose smegenyse, iš kur siunčiamas signalas į n. vagus dorzaliinius branduolius, kurie reguliuoja

stemplės lygiųjų raumenų veiklą [54]. Užpildžius skrandį maistu ar intragastriniu balionu, veikiant vagovagaliniais refleksais, įvyksta rauko atsipalaidavimas.

2. Neurohumoralinė teorija. Ši teorija nėra kaip reikiant ištirta. Galvojama, kad atpalaiduojantis apatinio stemplės rauko veikimas pasireiškia veikiant cholecistokininui ir noradrenalininiui receptoriui ir azoto oksidui ir guanilatciklazei, esančius apatinio stemplės rauko raumenų skaidulose.

Diafragmos kojųtės ir Hiso kampas turi žymiai mažesnę, daugiau pagalbinę reikšmę antirefliuksinei barjerinei funkcijai.

Diafragmos kojųtės anatomiškai yra 2 cm aukščiau nei apatinis stemplės raukas ir atlieka „išorinio“ ir nepriklausomo rauko vaidmenį. Tyrimuose su gyvūnais įrodyta, kad izoliuota medikamentinė ir chirurginė apatinio stemplės rauko destrukcija nesukelia gastroezofaginio refliukso. Tačiau papildomai atlikus ir diafragmos kojųčių miotomiją, refliuksas tampa pastovus ir ryškesnis [132]. Atliekant manometrinius tyrimus taip pat pastebėta, kad esant diafragmos stemplinės angos išvaržai, registruojamos dvi padidėjusio spaudimo zonos, iš kurių vieną sudaro diafragmos kojųtės. Nėra žinoma, ar sergant GERL diafragmos kojųčių funkcija yra pastoviai susilpnėjusi, ar tik įvyksta savaiminė jų relaksacija kartu su apatinio stemplės rauko savaiminiu atsipalaidavimu. Šią teoriją patvirtintų ir esanti bendra vagovagalinė apatinio stemplės rauko ir diafragmos kojųčių atsipalaidavimo reguliacija [109]. Deja, dar nėra nustatyta neurohumoralių veiksmų, reguliuojančių diafragmos kojųčių funkciją. Svarbus pagalbinis vaidmuo diafragmos kojųtėms tenka esant diafragmos stemplinės angos išvaržai. Tada jos sudaro „papildomą“ rauką. Taip pat svarbus jų vaidmuo ir padidėjus intraabdominaliniam spaudimui esant netiksliams apatinio stemplės rauko susitraukimams. Šiuo atveju diafragminės kojųtės sudaro papildomą barjerą „streso“ refliuksui įvykti.

Hiso kampas atlieka vožtuvo funkciją. Jį sudaro aštrus anatominis kampas tarp skrandžio didžiosios kreivės ir stemplės. Esant bukesniam anatominiui kampui, susidaro geresnės sąlygos refliuksui įvykti.

3.1.3.1. Agresyvūs veiksniai:

1. Padidėjęs rūgštingumas

Daugelyje pH – metrinių tyrimų įrodyta, kad kuo ilgesnė rūgštaus turinio ($\text{pH} < 4$) ekspozicija ir kontaktas su stemplės gleivine, tuo ryškesni sukeliami stemplės epitelio pažeidimai ir stebimi labiau išreikšti GERL simptomai [21,87,198,210]. Kuo ilgiau būna rūgšti terpė stemplėje ($\text{pH} < 3-4$) per parą, tuo stebimas didesnis stemplės epitelio pažeidimas ir didesnė komplikacijų tikimybė [79]. Monitoruojant pH stemplėje per parą, šie

rodikliai proporcingai statistiškai patikimai mažėjo neerozinio, erozinio GERL ir Bareto stemplės atveju [87,198]. Tyrimuose su gyvūnais pastebėta, kad tik labai rūgštus turinys ($\text{pH} < 1\text{--}2$) turi žalojantį poveikį stemplės gleivinei. HCl poveikis stemplės gleivinei priklauso nuo ekspozicijos trukmės stemplėje, reflukso, kuris priklauso nuo tranzitorinio apatinio stemplės rauko atsipalaidavimo, dažnio ir trukmės bei padidėjusios HCl sekrecijos skrandyje [30]. Sergantys Elisono – Zolingerio sindromu 40–60 proc. dažniau serga GERL, tačiau jie neturi padidėjusios rizikos susirgti Bareto stemple. Nėra įrodančių duomenų, kad GERL išsivystymui būtina padidėjusi skandžio sekrecinė funkcija, nes GERL vystosi esant normaliai ar net sumažėjusiai sekrecinei funkcijai jei kartu yra ir apatinio stemplės rauko savaiminis atsipalaidavimas ar silpnumas [71]. HCl svarbą simptomų išreikštumui bei erozinio ezofagito užgijimo grei'tumui patvirtina ir tai, kad kuo efektyvesniais medikamentais slopinama HCl sekrecija, tuo greitesnis klinikinis ir endoskopinis atsakas į gydymą. HCl sergantiems GERL, panašiai kaip ir opalige, išlieka pagrindinis žalojantis faktorius, be kurio ligos išsivystymas yra neįmanomas. Didesnis stemplės gleivinės pažeidimas būna kartu su HCl veikiant ir tulžiniam refluksui [94,205].

2. Diafragmos stemplinės angos išvarža

Diafragmos stemplinės angos išvarža – proksimalinės skrandžio kūno dalies patekimas pro diafragmos angą į krūtinės ertmę. Endoskopiškai ji diagnozuojama nustačius išilginių skrandžio raukšlių proksimalinės dalis aukščiau kaip 2 cm. virš diafragmos angos. Daugelį metų, kai PR. Allison 1951 m. pirmą kartą aprašė gastroezofaginio reflukso ryšį su diafragmos stemplinės angos išvarža, buvo galvojama, kad tik esant išvaržai galimas GERL [6]. Vėliau pastebėjus, kad išvarža suaugusiems pasireiškia žymiai dažniau nei GERL, pradėta ieškoti kitų šią ligą predisponuojančių veiksnių. S. Cohenui 1972 m. atkreipus dėmesį į apatinio stemplės rauko svarbą reflukso patogenezėje [37], P. Dodds su bendraautoriais 1982 m. manometrinių tyrimų pagalba įrodė, kad savaiminė apatinio stemplės rauko relaksacija yra pagrindinis veiksnys refluksui atsirasti, o išvaržos vaidmuo yra antraeilis. Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad diafragmos stemplinės angos išvaržos vaidmuo GERL patogenezėje, ypač sunkių jos formų ir komplikacijų išsivystyme, išlieka reikšmingas t.y. ji pasunkina ligos eigą [22,86,88]. Išvarža dažniau nustatoma vyresniems; tarp vyrų ir moterų skirtumo nėra [90,113]. Diafragmos stemplinės angos išvarža, kaip ir GERL bei Bareto stemplė, dažniau nustatoma Vakarų (14,5–22 proc. atvejų) nei Azijos šalyse (2,2–4,1 proc. atvejų) [77,90, 91,113].

Išvaržos formavimuisi svarbūs šie faktoriai: 1. praplatėjęs diafragmos angos skersmuo 2. Skrandžio pastumimas aukšty n dėl sutrumpėjusios stemplės. Ryjimo metu stemplė fiziologiškai sutrumpėja apie 2 cm; vyresniame amžiuje dėl sumažėjusio diafragminio stemplės raiščio elastingumo, ji palaipsniui negrįžta į pradinę padėtį. 3. Skrandžio ištūmimas aukšty n dėl padidėjusio intraabdominalinio spaudimo. Pastebėta, kad virš 80 proc. sunkiaatlečių turi diafragmos stemplinės angos išvaržą. Lėtinis vidurių užkietėjimas dėl šio poveikio taip pat turi reikšmės ne tik išvaržos formavimuisi, bet ir GERL išsivystymui.

Išvaržos buvimas sutrikdo normalų fiziologinį ir anatominį antirefliuksinį barjerą. Jos patofiziologinis veikimas yra multifaktorinis: 1. Sumažėja apatinio stemplės rauko ilgis ir bazinis spaudimas[128]. Pacientams, turintiems išvaržą, yra dažnesni reflukso epizodai, ilgesnė refluksato ekspozicija stemplėje. 2. Diafragminių kojųčių funkcijos nepakankamumas. 3. Esant didelei išvaržai sumažėja apatinės stemplės dalies peristaltinių bangų amplitudė. Dėl to padidėja refluksato ekspozicija stemplėje ir jo kontaktas su gleivine. 4. Išvaržos maišas egzistuoja kaip papildomas HCl rezervuaras, iš kurio rijimo metu įvyksta papildomas HCl refluksas į stemplę.

Asmenims, kuriems nustatoma diafragmos stemplinės angos išvaržą, manometrinuose tyrimuose išmatuojamas sumažėjęs apatinio stemplės rauko bazinis spaudimas. Jiems 24 val. pH – metrinuose tyrimuose nustatomi dažnesni, ilgiau trunkantys reflukso epizodai ir pailgėjusi refluksato ekspozicija stemplėje [88]. P. Stal su bendraautoriais (1999), ištyrę 570 pacientų, išvaržą nustatė 62 proc. pacientų su reflukso simptomais, iš kurių dauguma buvo sergantys neerozine GERL forma, ir tik 14 proc. asimptominių pacientų [181]. H. Peterson (1991) duomenimis, išvaržos dažnis sergantiems erozine ir neerozine GERL formomis statistiškai nesiskyrė [151]. Daugelio tyrimų rezultatai parodė tiesioginę erozinio ezofagito priklausomybę nuo išvaržos buvimo ir jos laipsnio [22,88,151].

MP. Jones ir kiti mokslininkai (2002), apžvelgę paskutiniųjų metų atliktus tyrimus, padarė išvadą, kad išvaržos dydis turi reikšmės reflukso dažniui, refluksato ekspozicijos laikui ir erozinio ezofagito laipsniui [86].

Pastebėtas tiesioginis ryšys tarp nutukimo laipsnio ir padidėjusio sergamumo GERL. Nėra žinoma, ar viršsvoris tiesiogiai predisponuoja GERL išsivystymą, ar tai yra susiję su išvaržos atsiradimu dėl sumažėjusio pilvo sienos spaudimo. CJ. Wilson ir kt. 1999) atliktame tyrime nustatė, kad nutukimas yra neabejotinas rizikos veiksnys GERL išsivystymui. Taip pat tyrime buvo nustatyta, kad kūno masės indeksas yra tiesiogiai susijęs su išvaržos dydžiu [211]. N. Barak su bendraautoriais (2002), ištyrę 1224 pacientus, padarė išvadą, kad nutukimas yra nepriklausomas rizikos veiksnys ir išvaržos, ir reflukso atsiradimui [10].

3. Sutrikęs skrandžio išsituštinimas

Sutrikusio skrandžio išsituštinimo reikšmė GERL patogenezėje mažiau svarbi ir nėra visiškai įrodyta. Logiškai galvojant, po gausaus valgio, išsitempus skrandžiui, turi padidėti reflukso tikimybė. Vienų autorių duomenimis, sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas būna susijęs su reflukso 40 proc. atvejų, kiti nurodo tik 6 proc. [125,165].

Įvairių tyrimų metu buvo naudojamos skirtingos metodikos, todėl gauti rezultatai yra prieštaringi. Tyrimuose, kurie buvo atlikti taikant standartizuotą skrandžio scintigrafinį metodą, sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas registruotas 26–33 proc. asmenų, sergančių GERL [165]. Tačiau šie pacientai nurodė ne tik susijusius su reflukso, bet ir dispeptinio pobūdžio skundus: ankstyvą sotumą, sunkumo jausmą pavalgis ir kt. Galvojama, kad sutrikusi skrandžio evakuacija yra svarbi tik nedaugeliui, dažniau neerozine GERL forma sergantiems asmenims, kuriems simptomai dažnai „persidengia“ su funkicinei dispepsijai būdinga simptomatika.

4. *H.pylori* infekcija ir GERL

Visiems asmenims, užsikrėtusiems *H.pylori* bakterija, išsivysto lėtinis skrandžio gleivinės uždegimas [9,98]. Apie 10 proc. užsikrėtusiųjų išsivysto skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opaligė [110]. Neabejotinas šios infekcijos ryšys su skrandžio MALT limfoma [189]. *H.pylori* bakterija žymiai dažniau nustatoma sergantiems skrandžio vėžiu; ji laikoma šios ligos pirmos eilės kancerogenu [146]. Tuo tarpu per paskutinius du dešimtmečius Vakarų šalyse mažėjo opaligės ir skrandžio vėžio susirgimų skaičius, tačiau žymiai padidėjo sergamumas GERL ir su ja susijusių komplikacijų – Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos – dažnumas [16,49,173,176]. Daugelis mokslininkų šiuos sergamumo pasikeitimus bando susieti su mažėjančiu infekuotumu *H.pylori* bakterija populiacijoje [31,53,112,117,201]. Galvojama, kad *H.pylori* bakterija turi apsauginį poveikį GERL ir ypač sunkių jos formų atsiradimui. Bandoma patvirtinti hipotezę, kad tie patys šios bakterijos štamai (cag A, cagE, vacA, S1), sukeliantys skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligas, turi apsauginį veikimą GERL išsivystymui [2,201]. *H.pylori* infekcija nėra vienas iš etiologinių GERL veiksmų, nes ši liga išsivysto ir nesant šios bakterijos. Pagrindinis *H.pylori* apsauginis vaidmuo GERL išsivystymui siejamas su sumažėjusia skrandžio sekrecine funkcija [46]. Skrandžio rūgštį sekretuoja parietalinės ląstelės, esančios skrandžio kūno gleivinėje. Pagrindiniai šių ląstelių ir HCl sekrecijos stimulatoriai yra gastrinas, histaminas ir acetilcholinai. Veikiant šiems mediatoriams aktyvuojamas protonų siurblys, išsiskiria H⁺,

kurie susijungę su Cl⁻, sudaro druskos rūgštį. Skrandžio urve esančios G ląstelės gamina gastriną, vieną iš protonų siurblio mediatorių; D ląstelės – somatostatina, vieną svarbiausių gastrino ir HCl sekrecijos inhibitorių. *H.pylori* infekcijos vaidmuo slopinant HCl sekreciją pasireiškia taip: 1. Esant pangastritui, sumažėja parietalinių ląstelių skaičius ir aktyvumas dėl gleivinės atrofijos [57,64]. 2. *H.pylori* sutrikdo HCl sekrecijos inhibicijos procesus dėl sumažėjusio somatostatino veikimo. S. Moss ir J. Calam (1993) duomenimis, somatostatino koncentracija *H.pylori* infekuotiems daugiau nei 2 kartus mažesnė nei neinfekuotiems, o po šios bakterijos išnaikinimo – sunormalėja [134]. 3. *H.pylori* slopina iRNR gamybą parietalinėse ląstelėse, kuri yra atsakinga už protonų siurblio sintezę. Po *H.pylori* infekcijos išnaikinimo jos gamyba padidėja iki 100 kartų.

Svarbūs ir kiti *H.pylori* sukkelto pangastrito apsauginiai mechanizmai GERL išsivystymui: *H.pylori*, išskirdama ureazę ties skrandžio kardią, sudaro šarminę terpę, kuri neutralizuoja HCl. Sumažėjus parietalinių ląstelių skaičiui dėl skrandžio kūno atrofijos stimuliuojama gastrino sekrecija, kuri sumažina apatinio stemplės rauko tonusą. Pangastrito atveju sergamumas GERL yra didesnis, o po *H.pylori* infekcijos išnaikinimo GERL simptomatika gali paryškėti. Tuo tarpu, esant dominuojančiam skrandžio urvo gastritui, HCl sekrecija dažniausiai būna nepakitusi, todėl šie pacientai rečiau serga GERL ir jiems po *H.pylori* infekcijos išnaikinimo GERL sunkumas ar dažnumas nepadidėja.

Apžvelgus klinikinius tyrimus, atliktus per paskutinįjį dešimtmetį, gauti rezultatai yra prieštaringi, labai priklausantys nuo regiono bei nuo *H.pylori* infekuotumo populiacijoje. Azijoje atliktuose tyrimuose, kur *H.pylori* infekuotumas yra didelis, T.Koike (2001) , WF. Chow (1998) ir kitų autorių paskelbtuose straipsniuose pastebima, kad *H.pylori* statistškai patikimai rečiau nustatoma sergantiems GERL, ypač sunkiomis jo formomis, nei sveikiems [31,97,214]. Tuo tarpu Vakarų Europoje ir Šiaurės Amerikoje infekuotumas *H.pylori* sergantiems GERL ir kontrolinėje grupėje yra panašus [103]. P. Malfertheiner ir kt. (2005) netgi pastebėjo, kad po infekcijos išnaikinimo sirgusiems opalige asmenims sumažėja ir GERL simptomatika [119]. JAV skelbtuose straipsniuose J. Vicari ir kt. (1998) pastebėjo, kad infekuotumas *H.pylori* mažėja sergantiems sunkesne ar komplikauta GERL forma, o J. Lobenz (2004) 3 m. stebėjimo studijoje nustatė, kad GERL išsivysto 25,8% asmenų po sėkmingo *H.pylori* išnaikinimo, o neišnaikinus bakterijos – tik 12,9 proc. [111,201]. Tuo tarpu N. Vakil (2000) sergantiems dvylikapirštės žarnos opalige po *H.pylori* infekcijos išnaikinimo GERL sergamumo skirtumo nepastebėjo [195]. A.Raghunath ir kiti (2003), atlikę 20 tyrimų metaanalizę, pastebėjo, kad infekuotumas *H.pylori* Rytų Azijoje statistškai patikimai atvirkščiai koreliuoja su GERL sergamumu ir sunkumu, tuo tarpu JAV ir Vakarų

Europoje statistinio skirtumo nestebėta [154]. Siekiant geriau išanalizuoti *H.pylori* ir GERL ryšį, reikalingi tolimesni tyrimai įtraukiant didesnę pacientų skaičių.

3.1.3.2. Apsauginiai veiksniai:

1. Normalus stemplės klirensas

Stemplės klirenso funkcija yra kuo greičiau sumažinti stemplės pH įvykus gastroezofaginiam refluiksui, pašalinti refluiksatą iš stemplės ir neutralizuoti jį chemiškai. Šiems procesams užtikrinti reikalinga nesutrikusi stemplės motorinė funkcija ir stemplės inervacija bei pakankama seilių gamyba. Sergant GERL, šios funkcijos dažnai būna sutrikusios. Stemplės motorinę funkciją normoje sudaro pirminės peristaltinės bangos, įvykstančios fiziologinio rijimo metu, ir antrinės, įvykstančios dėl stemplės ištempimo maistu ar refluiksato turiniu.

Įvykus refluiksui, stemplė pirminėmis peristaltinėmis bangomis stengiasi pašalinti turinį atgal į skrandį. Stovimoje padėtyje dar padeda ir gravitacinės jėgos. Stemplės morfologinis pažeidimo sunkumas priklauso ne tik nuo refluiksų dažnio, bet ir nuo pailgėjusios refluiksato ir stemplės gleivinės kontakto trukmės. Manometrinuose tyrimuose nustatyta, kad erozinio ezofagito sunkumas ir komplikacijų išsivystymas tiesiogiai priklauso nuo stemplės peristaltikos sutrikimų dažnio, kadangi pailgėja refluiksato buvimas stemplėje ir jo žalojantis poveikis gleivinei [149,158]. Neperistaltiniai, retesni ir mažesnės amplitudės stemplės susitraukimai neužtikrina pilno refluiksato pašalinimo. Sergant GERL, ypač sunkiomis formomis bei Bareto stemple, taip pat sutrinka ir antrinės peristaltinės bangos. Antrinės peristaltinės stemplės bangos nustatomos 40 proc. sveikų ir tik 18 proc. sergančių GERL[164]. Šis sutrikimas dažniau stebimas nakties metu esant gulimoje padėtyje. Pirminių ir antrinių peristaltinių bangų sutrikimai yra nepriklausomi vienas nuo kito. Pastebėta, kad po ezofagito išgydymo normalios peristaltinės bangos nebeatsistato.

Įvykus refluiksui, refleksiškai padidėja seilių sintezė ir stimuliuojamas rijimo refleksas. Žmogus per parą išskiria apie 1000–1500 ml seilių, kurios palaiko stemplėje pH 7. Seilėse esantys bikarbonatai chemiškai neutralizuoja refluiksate esančią HCl [74]. Tačiau šis apsauginis vaidmuo yra abejotinas ir mažai reikšmingas.

2. Nesutrikusi stemplės gleivinės funkcija

Stemplės gleivinė yra padengta seilėmis, kuriose yra apsauginių faktorių: mucino, prostaglandinų, epidermio augimo faktoriaus [74,164].

Po seilių sluoksniu yra gleivės, kuriose gausu bikarbonatų, neutralizuojančių H^+ jonus. Bikarbonatus gamina stemplės viduriniojo ir apatiniojo trečdalo pogeivio liaukos [120].

Daugiasluoksniu epitelio ląstelės yra išsidėstę arti viena kitos. Sudarydamos nepralaidžias jungtis, jos trukdo H^+ difuzijai į gilesnius sluoksnius [29]. Didžiausias apsauginis krūvis tenka paviršinių ląstelių apikaliniam poliui. Kiekvienos ląstelės membranoje yra homeostaziniai kanalai, kurie reguliuoja vidinį ląstelės pH, apsaugodami ją nuo apoptozės [194].

Nesutrikusi epitelio kraujotaka užtikrina gerą ląstelės aprūpinimą maisto medžiagomis ir deguonimi bei pakankamą bikarbonatų kiekį, kuris reikalingas H^+ neutralizavimui. Labai svarbūs yra regeneraciniai epitelio procesai, nes nuo jų dažnai priklauso pažeidimo laipsnis. Yra išaiškinti epidermio augimo faktoriaus receptoriai stemplėje, tačiau visas regeneracijos procesas dar išlieka tyrinėjimų stadijoje.

3. Nepakitęs stemplės jautrumas.

Kiekvienas žmogus individualiai reaguoja į gastroezofaginį refliuksą. Tik pavieniai reflukso atvejai yra susiję su klinikiniais simptomais. Pacientams, sergantiems GERL, dažnai yra padidėjęs stemplės jautrumas HCl, tai yra jie labiau jaučia rėmens graužimą ar skausmą reflukso metu nei sveiki. Tai vadinama „jautria stemple“. Atlikto tyrimo metu net 88 proc. sergančių GERL ir tik 15 proc. sveikų asmenų nurodė rėmens graužimą po druskos rūgšties tirpalo išgėrimo [13]. Pagrindinis patogenezinis veiksnys yra stemplės epitelio pažeidimas. Elektroninės mikroskopijos metu nustatyta, kad erozinio ir neerozinio GERL atveju pažeidžiamos stemplės epitelio tarpląstelinės jungtys ir padidėja tarpląsteliniai tarpai, pro kuriuos patekę H^+ dirgina nervų receptorių [194]. Šią teoriją patvirtina tai, kad po erozinio ezofagito išgydymo sumažėjo stemplės epitelio jautrumas HCl [194]. Daliai pacientų, kuriems nustatytas neerozinis GERL, yra padidėjęs jautrumas mechaniniams dirgikliams, o ne HCl. Šiuo atveju pagrindinis patofiziologinis veiksnys yra padidėjęs visceralinis jautrumas, priklausantis nuo CNS ir vegetacinės nervų sistemos. Net 60 proc. sergančių GERL nurodė rėmens graužimą ar diskomfortą už krūtinkaulio po baliono išplėtimo apatinėje stemplės dalyje [108]. Tai tik iš dalies patvirtina, kodėl daliai GERL ligonių gydymas protonų siurblio inhibitoriais yra neefektyvus. Galvojama, kad Bareto stemplės atveju dėl metaplazinio liaukinio epitelio sumažėja jautrumas HCl ir kitiems dirgikliams, tame tarpe ir mechaniniams.

3.1.4.1. GERL klinika

Rėmuo – pagrindinis, labai specifiskas šiai ligai, simptomas, kuriuo skundžiasi virš 85 proc. sergančiųjų GERL ir nuo kurio dažnai priklauso diagnozė [41]. Jis nusakomas kaip deginantis skausmas už krūtinkaulio, kylantis nuo epigastriumo ar apatinės krūtinės dalies. Rėmens atsiradimo pradžia dažniausiai sutampa su pH sumažėjimu žemiau 4 stemplėje ir atsiranda dėl stemplės gleivinės kontakto su rūgštimi ir pepsinu [80]. Rėmuo, kaip ir atpylimas rūgščiu turiniu, pasireiškia po gausnio valgio, gulint, pasilenkus, po alkoholio vartojimo [28]. Rėmuo ir atpylimas rūgštimi yra labai specifiski GERL (89 proc. ir 95 proc.), tačiau jų jautrumas yra mažas (38 proc. ir 6 proc.) [101]. Tai galbūt paaiškinama tuo, kad ne visi pacientai vienodai supranta rėmens sąvoką. Nei rėmuo, nei kiti simptomai neatspindi stemplės pažeidimo laipsnio [27,28,56,108]. O. Katz (2005) duomenimis, didėjant amžiui retėja rėmens epizodai, mažėja jo išreikštumas [93]. Stemplės pažeidimas gali sukelti ir kitokius simptomus. Šie simptomai nėra specifiski šiai ligai, tačiau pacientai juos nurodo gana dažnai: diskomforto, veržimo pojūtis ar skausmas už krūtinkaulio, pykinimas, disfagija, odinofagija. Pastarieji du nusiskundimai dažniau būna sunkesnės ligos formos atveju ar esant komplikacijoms: stemplės opai, striktūrai.

G. Tytgat 2002 metais, atsižvelgdamas į simptomų išreikštumą ir ligos eigą, išskyrė dvi klinikines GERL formas:

1. Lengva forma. Simptomai atsiranda pažeidus dietą, yra intermituojantys ir susiję su refliksiu. Pacientai gydosi patys bereceptiniais vaistais, jiems simptomai greitai išnyksta bendrosios praktikos gydytojui paskyrus gydymą.
2. Sunki forma. Refliukso simptomai labai vargina pacientą ir empiriškai paskyrus gydymą juos labai sunku kontroliuoti. Nutraukus gydymą, liga greitai recidyvuoja. Daugelyje tyrimų įrodyta, kad klinikinė GERL sunkumo forma visiškai nepriklauso nuo endoskopinio erozinio ezofagito sunkumo laipsnio ar jo buvimo [27,28,41,56,108].

Dalis ligonių, kuriems yra atipinė forma, skundžiasi netipiškais simptomais, kuriuos sukelia refljuksato poveikis gerkloms, burnos gleivinei ir dantims, jo aspiracija į bronchus. Atipiniai simptomai ryte būna ryškesni, o dieną susilpnėja. Kosulio ar bronchinės astmos priepuoliai dažniau būna naktį, nes gulint pagerėja sąlygos refljuksui įvykti. Dažniausi atipiniai simptomai : užkimimas, kosulys, „kašnis“ gerklėje, nemalonus deginimas bei skonis burnoje, dantų atšipimas („waterbrush“ simptomai), krenkštymas, dusulio priepuoliai.

3.1.4.2. GERL klasifikacija

Skiriamos GERL formos:

1. Neerozinė GERL (endoskopiškai neigiama) arba NERL – ligoniai, kurie skundžiasi tipiniais reflukso simptomais (rėmeniu, rūgštaus turinio atpylimu), bloginančiais gyvenimo kokybę, tačiau jiems nerandama endoskopinių stemplės gleivinės pakitimų, taip pat ir Bareto stemplės [41,123,171]. Ši sąvoka yra reliatyvi, nes aukštos rezoliucijos šiuolaikiniais endoskopais šiems ligoniams galima matyti nespecifinius gleivinės pakitimus: gleivinės trapumą, eritemą, grūdėtumą. Ši forma sutinkama dažniausiai, nuo 55 iki 75 proc. visų sergančių GERL atvejų Vakarų šalyse ir net iki 90 proc. Azijoje [175]. Rėmens atsiradimo patogenezė yra sudėtinga ir ne iki galo iširta. Remiantis SD. Martinez (2003) atlikto tyrimo rezultatais, tik daliai sergančių NERL rėmuo yra susijęs su pH pakitimais stemplėje, kai tuo tarpu net pusei šia forma sergančių ligonių pH būna nepakitęs ($\text{pH} > 4$) [123]. Net 63 proc. šių atvejų nustatomas „funkcinis rėmuo“, kurio patogenezėje pagrindinis faktorius yra padidėjęs visceralinis stemplės jautrumas, priklausantis nuo vegetacinės nervų sistemos ir CNS, o ne dėl HCl poveikio. 37 proc. atvejų pH būna nepakitęs, tačiau rėmens atsiradimas sutampa su trumpalaikiu, nežymiu pH sumažėjimu stemplėje, kuris sveikiems asmenims nesukelia jokių nusiskundimų. Jiems nustatoma „jautri stemplė“ dėl padidėjusio epitelio jautrumo HCl poveikiui. NERL yra labai naujas ligos vienetas. Prieš dešimtmetį pacientams, kurie skųsdavosi rėmens graužimu ir jiems endoskopuojant nebuvo randama pakitimų, būdavo diagnozuojama viena iš funkcinės dispepsijos (į refliksą panaši) formų. Tęsiant tyrinėjimus, atkreiptas dėmesys į patogenezinį, klinikinį šios formos ir erozinio ezofagito panašumą. Todėl bendru sutarimu ši ligonių grupė buvo priskirta GERL. Tiesa, išlieka NERL ir funkcinės dispepsijos klinikinių, ligos eigos panašumų, dažnai simptomai „perdengia“ vienas kitą, todėl diagnozuojant ligą remiamasi vyraujančiu simptomu. Remiantis daugelio tyrimų rezultatais pastebėta, kad rėmens intensyvumas, įvairių simptomų dažnis statistškai patikimai nesiskiria tarp pacientų, sergančių NERL ir erozine GERL forma [28,41,56,108]. Gydytojų taktika, trukmė ir atsakas į gydymą šiems pacientams taip pat yra panašūs [4,108]. Buvo galvojama, kad NERL forma sergantiems pacientams niekada neatsiranda endoskopinių pakitimų stemplėje, tačiau dauguma mokslininkų yra linkę manyti, kad nedaugeliui ligonių laikui bėgant ši ligos forma progresuoja į erozinę formą [95]. M. Avidan ir kt. (2002) atliko tyrimą, kuriame nustatė, kad net 23,5 proc. sergančių NERL 3 metų eigoje atsirado erozijos distalinėje stemplės dalyje [8]. Prieštaringos mokslininkų nuomonės yra ir dėl NERL

progresavimo į Bareto stemplę ir stemplės adenokarcinomą. Dauguma mokslininkų, remdamiesi tuo, kad daliai sergančių Bareto stemple diagnozavimo metu ir anksčiau nebuvo nustatytos erozijos stemplėje, patvirtina progresavimo tikimybę. Tuo tarpu kiti tyrinėtojai, remdamiesi NERL patogenezė, šią galimybę atmeta. Galutinio atsakymo nėra, reikalingos ilgo stebėjimo studijos, tačiau bet kuriuo atveju Bareto stemplės išsivystymo tikimybė sergant NERL išlieka mažesnė nei esant erozinei GERL formai.

2. Erozinė GERL forma – ligoniai, kuriems nustatomos erozijos distalinėje stemplės dalyje, neatsižvelgiant į tai, turi ar neturi jie reflukso simptomų. Erozija – aiškiai apribotas gleivinės defektas, padengtas eksudatu ar be jo [41]. Erozinė – sunkiausia GERL forma, Vakarų šalyse ji nustatoma mažiau nei pusei ligonių (25–40 proc. atvejų). Erozinio ezofagito sunkumui įvertinti buvo naudojama daug įvairių klasifikacijų, dažniausiai Savary–Miller, rečiau – Blackston. Savary–Miller klasifikacijos buvo atsisakyta dėl daugelio trūkumų: buvo labai daug jos modifikacijų, neatsižvelgta į erozijos ilgį, buvo per didelis skirtumas tarp pirmo ir antro ezofagito sunkumo laipsnių, o ezofagito komplikacijos laikytos kaip sunkiausio laipsnio kriterijus. Dabar visuotinai pripažinta yra Los Andželo klasifikacija, priimta 1994 metais, kuri yra paprasta, aiški, ją lengva naudotis [116]. Jos pagrindinis vertinimo kriterijus yra erozija (gleivinės įtrūkimas). Tai aiškus, ribotas gleivinės defektas, padengtas baltu eksudatu ar be jo. Skiriami 4 sunkumo laipsniai:

- A. Viena ar kelios erozijos ant išilginių gleivinės raukšlių, ne ilgesnės nei 5 mm ir nesusiliejančios tarpusavyje.
- B. Viena ar kelios erozijos ant išilginių gleivinės raukšlių, ilgesnės nei 5 mm ir nesusiliejančios tarpusavyje.
- C. Susiliejančios tarp išilginių stemplės raukšlių erozijos, apimančios mažiau nei 75 proc. cirkuliaraus gleivinės ploto.
- D. Susiliejančios tarp išilginių stemplės raukšlių erozijos, apimančios 75 proc. ir daugiau cirkuliaraus gleivinės ploto.

Rėmens intensyvumas ir dažnis nepriklauso nuo ezofagito sunkumo, kaip ir nuo jo buvimo [27,28,41,56]. Klinikiniai simptomai, jų dažnis ir intensyvumas nesiskiria esant įvairaus sunkumo ezofagitui [95]. Pagal paciento simptomus negalima nuspėti ezofagito sunkumo. Pacientų gyvenimo kokybė priklauso nuo rėmens intensyvumo, dažnio ir visai nepriklauso nuo ezofagito sunkumo. Todėl kyla klausimas ar reikalinga nustatyti ezofagito sunkumą ir atlikti endoskopinį tyrimą ir ar jis yra ekonomiškai pagrįstas. Kadangi įvairiose šalyse sergamumas GERL, stemplės ir skrandžio piktybiniais susirgimais skiriasi, yra skirtinga endoskopinio tyrimo ekonominė vertė, nėra vieningos nuomonės, kada reikia atlikti

endoskopinį tyrimą. Dažnai sprendimą dėl endoskopijos reikia priimti individualiai, atsižvelgiant į kiekvieną klinikinį atvejį. Vakarų šalyse rekomenduojama atlikti „pirmąją“ endoskopiją vyresniems nei 55 metų amžiaus asmenims, Rytų ir Centrinės Europos šalyse – vyresniems nei 45 m., o Japonijoje, kur yra aukštas sergamumas skrandžio vėžiu, vyresniems nei 40 m. amžiaus. Tačiau yra patvirtintos rekomendacijos, kad, esant „pavojaus“ simptomams, endoskopinį tyrimą atlikti būtina. Pavojaus simptomams pagal JJ. Heidelberg (2003) priskiriama: disfagija, odinofagija, ankstyvas sotumo jausmas, mažėjanti kūno masė, mažakraujystė, kraujavimo iš virškinamojo trakto požymiai, įtariamas (čiuopiamas) navikas [68]. Endoskopinį tyrimą taip pat patariama atlikti šiais atvejais: jei reflukso simptomai pirmą kartą atsiranda ar jie labai sustiprėja vyresniems kaip 45 m. asmenims, esant atipiniams GERL simptomams, nesant gydymo efekto ar jo kontrolei įvertinti, esant ilgai simptomų trukmei dėl galimos Bareto stemplės, prieš chirurginį gydymą. Endoskopinių erozinio ezofagito pakitimų sunkumo įvertinimas yra labai svarbus, nes $\text{pH} < 4$ trukmė apatinėje stemplės dalyje tiesiogiai koreliuoja su ezofagito sunkumo laipsniu [124]. Dažnai gydymo efektas priklauso nuo ezofagito sunkumo, o recidyvų dažnis taip pat tiesiogiai proporcingas ezofagito sunkumui [116]. Endoskopijos metu gaunama daug informacijos ir apie GERL predisponuojančius veiksnius (diafragminę išvaržą), komplikacijų buvimą bei gretutinius susirgimus.

Pagal endoskopinius duomenis erozinis ezofagitas skirstomas į lengvą (A ir B laipsnius) ir sunkų (C ir D laipsnius) [149]. Remiantis įvairių šaltinių duomenimis nustatyta, kad vyrauja lengvos ezofagito formos, kurios sudaro nuo 73 iki 90 proc. visų ezofagito atvejų. Neabejotini predisponuojantys veiksniai sunkioms ezofagito formoms atsirasti yra ilga GERL simptomų trukmė, diafragmos stemplinės angos išvaržos buvimas ir dydis, vyresnis amžius, viršsvoris, nesavalaikis ir neadekvatus gydymas. Nepatvirtintiems veiksniams priskiriama *H.pylori* infekcijos nebuvimas, obstipacijos. Daliai asmenų, ypač vyresnio amžiaus, liga gali būti asimptominė. Skiriasi lengvo ir sunkaus erozinio ezofagito ligos eiga. Esant sunkiam ezofagitui yra didesnė recidyvo tikimybė, reikalingas intensyvesnis ir ilgesnis antisekrecinis gydymas, didesnė rizika GERL komplikacijoms atsirasti. Yra atlikta daug patvirtinančių tyrimų, kad, esant sunkiam ezofagitui, komplikacijos vystosi iki 3–5 kartų dažniau nei sergant lengvu.

3. Atipinė GERL forma – lignoniai, kuriems gastroezofaginis refluksas sukelia netipiškus GERL simptomus ir/ar kitų organų (burnos, bronchų, gerklų, plaučių) pakitimus. Šiuos simptomus sukelia reflukso poveikis gerkloms, burnos gleivinei ir dantims, jo aspiracija į bronchus. Atipinės GERL pagrindiniai pažeidimo požymiai:

Burnos, gerklės pažeidimo požymiai: užkimimas, nosies užgulimas, dantų emalės erozijos, nemalonus deginimas bei skonis burnoje, „kašnio“ jutimas gerklėje, laringospazmas, hipersalivacija, krenkštimas.

Bronchų ir plaučių pažeidimo požymiai: pasikartojančios aspiracinės pneumonijos, naktinis kosulys, bronchinės astmos dusulio priepuoliai.

Atipinės GERL formos diagnostikai svarbūs tyrimai yra PSI mėginys, 24 valandų ambulatorinė PH-metrija bei vaizdiniai laringologiniai tyrimai.

3.1.4.3. GERL diagnostika.

GERL diagnostika nėra sudėtinga, labiausiai remiasi klinikiniais simptomais ir refliuksą bei struktūrinius stemplės pakitimus patvirtinančiais tyrimais.

1. Klinika. GERL – vienas iš nedaugelio virškinamojo trakto susirgimų, kurio diagnostika galima vadovaujantis vien tik tipiškais simptomais. Rėmuo – labai specifinis, tik šiai ligai būdingas simptomas, kuris vienas ir/ar derinyje su atpylimu rūgštimi būna daugiau kaip 90 proc. asmenų [41]. Reikia nepamiršti, kad liga gali būti asimptomė, taip pat pasireikšti atipiniais simptomais [116]. Bet kuriuo atveju, jei ligonis skundžiasi bent dviem rėmens epizodais per savaitę, kurie įtakoja jo kasdienę veiklą, galima be papildomų tyrimų diagnozuoti GERL [41].

2. Endoskopinis. Svarbiausias ir dažniausiai naudojamas tyrimas. Endoskopinio tyrimo metu nustatomas erozinis ezofagitas, jo sunkumo laipsnis. Jis naudingas esant asimptominiam GERL, diagnozuoti struktūriniams stemplės pakitimams ir GERL komplikacijoms nustatyti.

3. Protonų siurblio inhibitorių mėginys. Trumpas (dažniausiai 2 dienų) gydymo kursas ex juvantibus dvigubomis protonų siurblio inhibitorių dozėmis leidžia patvirtinti GERL diagnozę [13]. Jis populiarus Vakarų šalyse, kur endoskopinio tyrimo ekonominė vertė yra didelė. Šį mėginį rekomenduojama atlikti jaunesniems kaip 45m. amžiaus asmenims, kuriems yra tipinis klinikinis vaizdas. Šio tyrimo jautrumas – 75 proc., specifiškumas – 55 proc.

4. Manometrija ir 24 valandų pH-metrija. Manometrija atliekama specialiu daugiakanaliu perfuziniu kateteriu, kuris yra sujungtas su pneumohidrauline kapiliarine infuzine sistema. Kateteris pro burną įvedamas į stemplę, trys jo kanalai paliekami ties apatiniu stemplės rauku, kiti – skirtingame stemplės aukštyje. Tyrimo metu įvertinama apatinio stemplės rauko tonusas (normoje > 20–30 mmHg), stemplės motorika ir nustatomas rauko atstumas nuo lūpų. Pritaikymas: 1. Prieš atliekant antirefluksinę operaciją, nes galima tiksliau parinkti operacijos metodą, prognozuoti operacijos pasekmes. Esant stemplės motorikos sutrikimams, po

operacijos gali išryškėti disfagija. 2. Sergant sunkia GERL forma nustatomas apatinio rauko silpnumas ir stemplės motorikos sutrikimas.

pH-metrija – stemplės pH matavimas specialiu pro nosį į stemplę įvestu elektrodu. pH jutiklis paliekamas 5 cm. virš apatinio stemplės rauko ir matuojama pH 24 valandas ambulatorinėmis sąlygomis pacientui, gyvenančiam normaliu kasdieniu ritmu. Registruojami duomenys apie visos paros pH pokyčius ir lyginami su ligonio registruojamais simptomais, kuriuos jis pažymi atskirame lape. Gastroezofaginiu reflieksu laikomi epizodai, kai $\text{pH} < 4$. Apskaičiavus standartizuotą DeMeester koeficientą (norma $< 14,7$), nustatoma, ar ligoniui yra patologinis reflieksas bei jo ryšys su paciento simptomais [44]. pH-metrijos panaudojimo galimybės:

1. Nustatoma individuali antisekrecinio gydymo dozė ar įvertinamas jo efektyvumas.
2. Padeda nustatyti atipinę GERL bei diagnozuoti neerozinę GERL formą.
3. Naudingas diferencinei diagnostikai esant netipiniams GERL simptomams.

Normoje per parą galima registruoti iki 50 reflieksų ir ne daugiau 3 reflieksų, kurie trunka 5 min., o ilgiausio reflieksio trukmė turi būti ne ilgesnė nei 20 min.

3.1.4.4. GERL komplikacijos

Visos GERL komplikacijos dažniau vystosi esant ilgai simptomų trukmei, sunkiam eroziniam ezofagitui, esant diafragmos stemplinės angos išvaržai. Skiriamos šios GERL komplikacijų padidintos rizikos grupės: sklerodermija, būklė po skrandžio rezekcijos, sunkus ezofagitas, protinis atsilikimas. Bareto stemplė ir stemplės adenokarcinoma – sunkiausios ir svarbiausios GERL komplikacijos, kurios yra pagrindiniai šiuolaikinio mokslo susidomėjimo ir tyrinėjimo objektai. Jos bus aptariamos atskirai. Kitos GERL komplikacijos turi mažesnę klinikinę reikšmę. Neretai vienam asmeniui nustatomos kelios komplikacijos vienu metu. GM. Eisen ir kt. (1997) nurodė kriterijus, kurie leistų prognozuoti ilgalaikes komplikacijas: disfagija, vyresnis nei 50 m. amžius ir daugiau kaip 5 m. sergantys GERL asmenys [45].

1. Stemplės opa. Vystosi 2–7 proc. asmenų, sergančių GERL. Tipinė opos lokalizacija yra virš skrandžio ir stemplės jungties. Stemplės opa – gastroezofaginio reflieksio pasekoje atsiradęs gilus gleivinės defektas, išplitęs iki muscularis mucosae ar jį penetruojantis. Jos patogenezė yra tokia pat kaip ir nekomplikuoto GERL atveju. Kliniškai stemplės opa įtarti yra sunku, simptomai gali nesiskirti nuo GERL simptomatikos ar jų gali ir nebūti. Trečdalis ligonių jaučia skausmą ar diskomfortą už krūtinkaulio, sunkesniais atvejais – odinofagiją. Opos dydis gali būti įvairus, dažniausiai ji būna viena, rečiau nustatomos kelios. Ši

komplikacija diagnozuojama endoskopijos metu. Opa 1 proc. atvejų gali komplikuotis ūmiu ar lėtiniu kraujavimu iš erozuotų opos dugno kraujagyslių. Esant opai padidėja rizika Bareto stemplei išsivystyti.

2. Stemplės striktūra. Remiantis įvairių autorių duomenimis, striktūros stemplėje susidaro 4–20 proc. sergančių GERL. Stemplės striktūra – distalinės stemplės dalies spindžio susiaurėjimas dėl uždegiminio epitelio ir subepitelinio audinio randėjimo, dažniausiai gyjant sunkiam eroziniam ezofagitui ar didelėms opoms. Stemplės striktūra dažniausiai būna asimptominė. Disfagija išryškėja stemplės spindžiui susiaurėjus iki 12 mm. diametro. Striktūros vietoje dažniau vystosi Bareto stemplė ir stemplės adenokarcinoma.

3.1.5. GERL gydymo principai

GERL gydyti dėl sparčios žengiančios farmacinės pažangos dažniausiai nėra sunku, gaunamas geras gydymo efektas, yra nustatyti gydymo algoritmai esant įvairioms ligos situacijoms.

Pagrindinė problema šiuo metu yra tai, kad išlieka nežinomi Bareto stemplės atsiradimo mechanizmai, nėra žinoma, kuriai ligonių grupei ji gali vystytis ir kaip būtų galima perspėti šios komplikacijos išsivystymą. Nemažai keblumų sukelia didelė ligos recidyvo tikimybė nutraukus gydymą, ypač esant sunkiam eroziniam ezofagitui, kuriai ligonių grupei skirti pastovų medikamentinį palaikomąjį, kuriems patarti operacinį gydymą. Taip pat pastebėta, kad ilgai naudojant protonų siurblio inhibitorius (PSI) esant *H.pylori* infekcijai vystosi skrandžio kūno atrofija ir didėja rizika susirgti skrandžio vėžiu.

GERL gydymo tikslai yra:

1. Pašalinti ligos simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę.
2. Išgydyti endoskopinius pakitimus (erozijas, opas).
3. Recidyvų (klinikinių ir endoskopinių) profilaktika.
4. Bareto stemplės ir kitų komplikacijų profilaktika.

Pacientui svarbiausia, kad pranyktų ligos simptomai ir pagerėtų gyvenimo kokybė. Laikomasi nuomonės, kad ne ką mažiau svarbu yra stengtis užgydyti visus endoskopinius pakitimus. Daugelyje atliktų tyrimų įrodyta, kad nėra ryšio tarp simptomų išnykimo ir endoskopinių pakitimų užgydymo.

GERL gydymo metodai yra šie:

1. Gyvenimo būdo ir mitybos įpročių keitimas. Efektyvumas ribotas, be to yra atlikta mažai mokslinių tyrimų, patvirtinančių jų reikšmę. Dažnai tai gali labiau pabloginti gyvenimo

kokybę ir savijautą nei GERL simptomai. Tačiau, bet kuriuo atveju patariama pacientui jų laikytis. Gyvenimo būdo keitimas reikšmingas ne tiek remisijai pasiekti, kiek palaikomojo gydymo laikotarpiu ligos recidyvų profilaktikai. GERL eigai reikšmės turi: 1. mitybos apribojimai: šokoladas, alkoholis, pipirmėtės, kava, svogūnai, česnakas ir 2. gyvenimo būdo pasikeitimai: lovos galvūgalio pakėlimas, riebalų kiekio mažinimas maiste, rūkymo nutraukimas, vengimas gulėti pavalgius.

2. Medikamentinis. Pagrindinis patogenezinis šiuo metu pripažintas yra HCl sekreciją slopinantis gydymas, nes nėra pakankamai efektyvių stemplės motoriką ir apatinį stemplės rauką veikiančių (stiprinančių antirefliksinį mechanizmą) vaistų, galinčių pakankamai gerai kontroliuoti ligos simptomus visą parą. Farmakologinio gydymo tikslas yra pasiekti, kad pH stemplėje kuo ilgiau išsilaikytų didesnis kaip 4. Pirmo pasirinkimo vaistai šiuo metu yra protonų siurblio inhibitoriai, kurie efektyviausiai slopina HCl sekreciją, ilgiausiai išlaiko pH > 4 stemplėje (virš 18 valandų per parą), greičiausiai pasiekiamas simptomų ir endoskopinių pakitimų išnykimas. KR. DeVoult (2003) paskelbė net 33 klinikinių tyrimų metaanalizę, kuriuose palygino PSI ir H₂ receptorių antagonistų efektyvumą užgydant erozijas ir pašalinant ligos simptomus. Rezultatai parodė, kad PSI gerokai efektyvesni tiek užgydant erozijas (78 proc. skiriant PSI ir 50 proc. skiriant H₂ rec. blokatorius), tiek pašalinant ligos simptomus (83 proc. skiriant PSI ir 60 proc. skiriant H₂ rec. blokatorius). H₂ receptorių blokatoriai ir prokinetikai gali būti skiriami esant lengvai ir nekomplikuotai GERL, tačiau jų veikimas lyginant su PSI yra žymiai silpnesnis tiek gydant simptomus, erozijas, tiek apsaugant nuo ligos recidyvų. Įvairių vaistų grupių efektyvumo skalė yra tokia: dviguba PSI dozė > standartinė PSI dozė > maža PSI dozė > H₂ rec. antagonistai > prokinetikai > antacida.

3. Chirurginis. Pagrindinis antirefliksinio operacinio gydymo tikslas yra stemplės ir skrandžio santykinės anatomijos atstatymas: diafragmos stemplinės angos išvaržos plastika ir apatinio stemplės rauko sutvirtinimas, suformuojant iš skrandžio dugno volelį. Taip panaikinamas patologinis skrandžio turinio refluksas į stemplę. Pirmosios operacijos GERL gydyme buvo pradėtos taikyti šveicarų chirurgo R. Nissen 1956 metais, tačiau dėl didelio operacinio traumatizmo (torakotomijos) ir dažnų pooperacinių pašalinių reiškinių šis gydymo metodas pasisekimo nesulaukė [139]. 1991 m., įdiegus laparoskopinę antirefliksinę chirurgiją, atsivėrė naujos šių operacijų galimybės. Dabar pasaulyje dažniausiai atliekama ir Europos bei JAV chirurgų draugijų rekomenduojama pilna fundoplikacija pagal Nissen [55]. Remiantis Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, dalinė fundoplikacija pagal Toupet taip pat yra efektyvi operacija, kuri sukelia mažiau ligos atkryčių ir rijimo sutrikimų [136]. Prieš operaciją ligoniams rekomenduojama atlikti pH – metriją ir manometriją. Stebimi labai geri

operacinio gydymo rezultatai, efektas būna daugiau nei 90 proc. atvejų, pooperacinės komplikacijos stebimos mažiau nei 10 proc., dažniausiai nepavojingos. 1997 metais Europos chirurgų ekspertai apibrėžė operacinio GERL gydymo indikacijas [55,62], kurių laikomasi iki šiol: 1. Išliekantys ar recidyvuojantys GERL simptomai, nepaisant adekvataus gydymo PSI. 2. Išliekančios, recidyvuojančios GERL komplikacijos, nepaisant adekvataus gydymo PSI. 3. Ilgalaikis medikamentų vartojimas ar pašalinis jų poveikis, trikdančias gyvenimo kokybę. 4. Diafragmos stemplinės angos išvaržos ar apatinio stemplės rauko silpnumo mechaniškai sukelti simptomai, trikdančias gyvenimo kokybę. Bet kuriuo atveju operacija yra alternatyva konservatyviam gydymo metodui. Taip pat labai svarbus yra ir ligo pasirinkimas.

GERL gydymas skiriamas į du etapus:

A. Ūmios fazės gydymas. Jo tikslas yra kuo greičiau ir efektyviau panaikinti ligos simptomus ir užgydyti erozijas. Gydymas pradedamas nuo efektyviausio medikamento ir optimalios dozės, vėliau pereinant prie silpnesnio antisekrecinio gydymo. Step – down gydymo principas pakeitė step – up. Ūmios fazės gydymo trukmė yra 4–8 savaitės.

B. Ilgalaikis priešrecidyvinis gydymas, kurio tikslas yra apsaugoti nuo stemplės erozijų ir kontroliuoti GERL simptomus. Jis gali būti pastovus palaikomasis gydymas mažesnėmis dozėmis ir gydymas pagal poreikį, t.y. pacientas pats reguliuoja vaistų naudojimą pagal ligos simptomus.

Atsižvelgiant į GERL formą, sunkumą, komplikacijų buvimą, 2002 m. Lietuvoje bendru gastroenterologų ir bendrosios praktikos gydytojų susitarimu priimtos GERL gydymo rekomendacijos:

1. Neerozinė GERL forma. Skiriamas 4 savaitių gydymas protonų siurblio inhibitoriais (PSI) įprastinėmis dozėmis. Po to gydymas tęsiamas „pagal poreikį“. Jei to nepakanka, skiriamas gydymas mažomis PSI dozėmis. Individuali gydymo trukmė, kontrolinė endoskopija nebūtina.

2. Lengvas erozinis ezofagitas (A ir B laipsniai). Skiriamas 4–8 savaitių gydymas PSI įprastinėmis dozėmis. Po gydymo esant simptomams atliekama endoskopija. Erozijoms neužgijus, tęsiamas gydymas dar 4 savaites didelėmis PSI dozėmis. Po to gydoma „pagal poreikį“. Jei to nepakanka, skiriamas pastovus gydymas mažomis PSI dozėmis.

3. Sunkus erozinis ezofagitas (C ir D laipsniai). Skiriamas 8–12 savaitių gydymas įprastinėmis ar didelėmis PSI dozėmis. Visiems atliekama kontrolinė endoskopija. Erozijoms neužgijus, toliau skiriami PSI didelėmis dozėmis dar 4–8 savaites. Po to gydymas tęsiamas

pagal poreikį. Jei to nepakanka, skiriamas gydymas mažomis PSI dozėmis. Individuali gydymo trukmė.

4. Komplikacijų (opų ir striktūrų) gydymas. Skiriamas 8–12 (16) savaitių gydymo kursas didelėmis PSI dozėmis. Visiems atliekama kontrolinė endoskopija. Išliekant pakitimams, toliau tęsiamas gydymas didelėmis PSI dozėmis dar 4–12 savaitių. Vėliau skiriamas ilgalaikis palaikomasis gydymas mažomis ar įprastinėmis PSI dozėmis. Esant disfagijai (stemplės diametru < 12 mm), taikoma pneumodilatacija, stentavimas. Esant indikacijoms, atliekama antirefliuksinė operacija.

3.2. Bareto stemplė

3.2.1. Bareto stemplės apibrėžimas ir ligos sampratos raida

Bareto stemplė – susirgimas, kai endoskopijos metu stemplėje nustatomas plokščialąstelinio epitelio pasikeitimas liaukiniu stebint rausvą plotą virš skrandžio ir stemplės jungties bei patvirtinamas histologiškai nustačius taurines žarninio tipo ir/ar skrandžio liaukines ląsteles. Pirmą kartą šis susirgimas buvo paminėtas Bostono patologo W. Tileston (1906) straipsnyje [193]. Mokslininkas aprašė ligonius su peptinėmis stemplės opomis, aplink kurias gleivinė buvo labai panaši į skrandžio. Tačiau tolesniems moksliniams tyrinėjimams ir ligos sampratos vystymuisi pagrindinės reikšmės turėjo 1950 m. paskelbti anglų chirurgo Norman Barrett straipsniai [11]. Juose jis aprašė dvi panašias kliniškes situacijas: įgimtą trumpą stemplę su intratorakalinės skrandžio dalies liaukiniu epitelium ir įgimtą skrandinę heterotopiją stemplėje su išopėjimu. Tuo metu dar buvo abejojama, ar šie pakitimai yra skrandyje, ar stemplėje. PR. Allison ir AS. Johnstone (1953), ištyrę 7 atvejus, remdamiesi pogleivio ir muscularis propria struktūra, patvirtino, kad šis intratorakaliai esantis liaukinis epitelis iš tikrųjų yra stemplė [5]. Jie pirmieji pasiūlė „liaukinio stemplės epitelio“ sąvoką ir galimą šios ligos ryšį su GERL, kuris visuotinai buvo pripažintas tik 1970 metais. Po 3 metų N.Barrett pripažino, kad tai vis tik yra stemplės susirgimas. Mokslininkas galvojo, kad tai yra susiję su diafragmos stemplinės angos išvarža, tačiau nesiejo šio susirgimo su malignizacijos rizika ir gastroezofaginiu reflieksu [12]. N.Barrett taip pat laikėsi nuomonės, kad tai yra įgimtas susirgimas. RN. Moersch (1959), remdamasis atliktų tyrimų duomenimis, nustatė šio susirgimo ryšį su sunkiu eroziniu ezofagitu [130]. Šie duomenys vėliau buvo patvirtinti eksperimentuose su gyvūnais. Tolesni tyrinėjimai buvo atliekami

norint įrodyti Bareto stemplės supiktybėjimo galimybę. LM. Bosher (1951) pirmasis aprašė pacientę su skrandžio liaukiniu epiteliu stemplėje ir taurinėmis, o ne parietalinėmis ląstelėmis [17]. BC. Morson (1952) aprašė atvejį, kai stemplės liaukiniame epitelyje nustatė adenokarcinomą [133]. Tiriant histologiškai pastebėta, kad liaukinis stemplės epitelis yra nevienalytis. 1976 m. buvo išskirti 3 liaukinio epitelio tipai: 1. Žarninis epitelis su taurinėmis ląstelėmis. 2. Fundalinis epitelis su parietalinėmis ląstelėmis, gaminančiomis HCl. 3. Kardialinis epitelis su gleives, o ne skrandžio sultis sekretuojančiomis ląstelėmis. Po kelių metų, remiantis daugelio mokslininkų atliktų tyrimų rezultatais, buvo patvirtinta, kad Bareto stemplė yra neabejotinas priešvėžinis susirgimas. Pastebėjus, kad stemplės adenokarcinoma vystosi tik iš liaukinio epitelio su taurinėmis žarninio tipo ląstelėmis, Bareto stemplės diagnozė 1987 m. tapo galima tik histologiškai nustatčius žarninio tipo metaplaziją [157]. Tiriant endoskopu būdavo labai sunku nustatyti stemplės ir skrandžio ribą, ypač kartu esant diafragmos stemplinės angos išvaržai. 1983 m. buvo sutarta, kad liaukinį epitelį stemplėje laikyti endoskopijos metu nustatčius aukščiau kaip 3 cm virš Z linijos. Tik atlikus stebėjimo studijas, 1992 m. buvo įrodyta, kad malignizacija galima ir esant liaukiniam epiteliui žemiau 3 cm virš Z linijos [23,163]. Bareto stemplė buvo suskirstyta į trumpo segmento (iki 3 cm ilgio nuo Z linijos) ir ilgo segmento (virš 3 cm ilgio nuo Z linijos). Tačiau ir ši endoskopinė klasifikacija nėra tobula, kadangi išlieka sunku nustatyti skrandžio ir stemplės jungties ribą (endoskopiškai – Z linija, histologiškai – skvamokoliumninė riba) ir atlikti endoskopinius matavimus. JAV gastroenterologų suvažiavime buvo susitarta, kad endoskopinė skrandžio ir stemplės riba laikoma 0–0,5 cm virš išilginių skrandžio raukšlių proksimalinės dalies ir stemplės paviršinių kraujagyslių distalinės dalies. 2005 m. gastroenterologų suvažiavime Prahoje buvo pasiūlyta nauja endoskopinė Bareto stemplės klasifikacija [170]. Patarta atsisakyti Bareto stemplę skirstyti į ilgą ir trumpą segmentus, o rekomenduota taikyti cirkuliaraus ir maksimalaus pažeidimo matavimo kriterijus. Tai atliekama tyrimo pabaigoje išvedant endoskopą. Matuojamas atstumas cm nuo Z linijos iki matomo metaplazinio rausvo cirkuliaraus pažeidimo C ir atstumas cm nuo Z linijos iki maksimalaus pažeidimo M. Kartu išmatuojamas išvaržos dydis cm kaip ir buvo ankstesnėje klasifikacijoje. Z linijos endoskopinis įvertinimas nepasikeitė.

Keičiantis Bareto ligos supratimui, keitėsi ir ligos diagnostiniai kriterijai. 1970 m. Bareto stemplė buvo diagnozuojama nustatčius išplitusią liaukinę metaplaziją stemplės distalinėje dalyje. 1980 m. diagnozei patvirtinti reikėjo histologiškai nustatyti specializuotą liaukinį epitelį ir diafragmos stemplinės angos išvaržą manometrijos metu. Nuo 1990 m. diagnozuojant Bareto stemplę reikėjo endoskopinio liaukinio rausvo epitelio ir histologinio

taurinių ląstelių patvirtinimo. Priklausomai nuo metaplazinio epitelio ilgio, Bareto stemplė endoskopiškai skirstoma į ilgo (>3 cm ilgio) ir trumpo (<3 cm ilgio) segmento. Nuo 1996 m. sutarta, kad būtina histologiškai nustatyti liaukinį epitelį stemplėje su žarnine metaplazija, susidedančia iš taurinių ląstelių, turinčių rūgščių ir gleivių, ir kurios dažosi hematoksilinu ir metileno mėliu [178]. Paskutinį kartą Bareto stemplės diagnostiniai kriterijai keitėsi 2006 metais, įrodžius, kad malignizacija, nors ir žymiai rečiau, galima esant ir gastrinio tipo stemplės metaplazijai. 2006 metų Monrealio sutarimu, Bareto stemplė diagnozuojama histologiškai nustatčius ir žarninio, ir gastrinio tipo metaplaziją stemplėje. Diagnozėje nurodoma stemplės žarninė metaplazija „SŽM +“ arba „SŽM –“ [196].

Šiuolaikinis Bareto stemplės supratimas iš esmės skiriasi nuo to, kai pirmą kartą ši patologija buvo aprašyta N. Barrett. Dabar Bareto stemplė suprantama kaip ilgai trunkančios GERL sunkiausia komplikacija, reikalaujanti histologinio liaukinių ląstelių patvirtinimo ir yra neabejotinas priešvėžinis susirgimas.

3.2.2. Bareto stemplės epidemiologija

Tikrasis sergamumas populiacijoje nėra žinomas. Sergamumas Bareto stemple per paskutiniuosius dešimtmečius didėja, ypač išsivysčiusiose Vakarų Europos ir Šiaurės Amerikos šalyse. Tai siejama su padidėjusiu sergamumu GERL, ypač sunkiomis jos formomis bei pagerėjusia diagnostika. Škotų tyrimo duomenimis 1980 – 81 mm buvo nustatomi 1,4 nauji Bareto stemplės atvejai tarp 1000 asmenų, atsiųstų endoskopijai, tuo tarpu 1992 – 95 mm – net 42,7 nauji atvejai [152]. Panašius rezultatus paskelbė Mejo klinikos mokslininkai. Bareto stemplės diagnozių skaičius tarp endoskopijai atsiųstų pacientų padidėjo 28 kartus nuo 0,37/100000 1965 – 69 mm iki 10,5/100000 1995 – 97 mm pacientų [33]. Tačiau neatmetama tikimybė, kad ligos atvejų skaičiaus padidėjimui turėjo reikšmės atitinkamai padidėjęs endoskopijų skaičius, pagerėjusi gydytojų kvalifikacija ir endoskopinė technika. Galvojama, kad liga išsivysto apie 45 gyvenimo metus, tačiau diagnozė nustatoma vidutiniškai dar po 15–20 metų [24]. Italų atlikto multicentrinio tyrimo duomenimis, sergamumas Bareto stemple tolygiai didėja su amžiumi. E. Hassall su bendraautorais (1993) aprašė 36 Bareto atvejus vaikams, kuriuos taip pat susiejo su GERL anamnezėje, o ne kaip įgimtą ligą [66]. Vyrai Bareto stemple serga 2–3 kartus dažniau nei moterys, o stemplės adenokarcinoma dažniau net 6–8 kartus dažniau [163]. Sergamumas tarp baltųjų yra net 3–5 kartus didesnis nei tarp juodųjų ir panašus į Amerikos mulatų sergamumą.

Bareto stemplė dažniausiai nustatoma asmenims, sergantiems GERL [35,200]. Nėra atlikta ilgų stebėjimo tyrimų, įrodančių, kuriai daliai sergančiųjų GERL išsivysto Bareto stemplė. JAV atlikto multicentrinio 3 m. stebėjimo tyrimo duomenimis, net 10,7 proc. asmenų buvo diagnozuoti nauji Bareto stemplės atvejai. Bareto stemplė Vakarų šalyse tarp sergančių GERL diagnozuojama vidutiniškai 6,0–15 proc. atvejų, iš kurių didesnę dalį sudaro trumpo segmento Bareto stemplė (1 lentelė) [167].

1 lentelė. Bareto stemplės dažnis tarp pacientų, sergančių GERL

Autorius, metai	Ilgo segmento Bareto stemplė (%)	Trumpo segmento Bareto stemplė (%)	Bareto stemplė (%)
Spechler SJ., 1999	1	12	13
Weston AP., 2001	7	8	15
Johnston MH., 2002	1	2	3
Chalasani N., 2001	6	8	14
Hirota WK., 2004	2	6	8
Vidutinis	3,4	7,2	10,6

Įdomus S. Brotze atliktas 2002 m. tyrimas, į kurį buvo įtraukti aukštos rizikos grupės asmenys: vyresnio amžiaus baltieji vyrai su ilga reflukso simptomų trukme. Iš jų 13,3 proc. buvo nustatyta Bareto stemplė, daugeliui trumpo segmento – 8,5 proc. [18]. Įdomu pastebėti, kad Bareto stemplė dažnai diagnozuojama ir nesant reflukso simptomų ar visiškai besimptominiams pacientams [15,59]. Mejo klinikoje atliktame tyrime remiantis autopsijos duomenimis dėl įvairių priežasčių mirusiems asmenims Bareto stemplė histologiškai buvo nustatyta 0,37 proc. atvejų [25]. Šiaurės Amerikos autorių duomenimis sergamumas tarp dispeptinius skundus turinčių pacientų svyruoja nuo 2,4 proc. (Kalgario tyrimas) iki 6,1 proc. (Kanzas tyrimas) [35,200]. Sergamumas Vakarų šalyse tarp endoskopijai atsiųstų pacientų įvairių šaltinių duomenimis skiriasi, atitinkamai nuo 1,6 iki 6,0 proc. Vokietijoje tarp 1025 endoskopiniam tyrimui atsiųstų pacientų trumpo segmento Bareto stemplė buvo diagnozuota 3,4 proc., o ilgo segmento – 0,8 proc. tiriamųjų. Remiantis daugelio atliktų epidemiologinių tyrimų duomenimis, galvojama, kad bendras sergamumas populiacijoje Vakarų šalyse yra 0,1–1 proc. [159]. Sergamumas įvairiuose pasaulio regionuose labai skiriasi nuo rasės, šalies išsivystymo lygio, mitybos įpročių ir galimai infekuotumo *H.pylori* bakterija populiacijoje. Reikia pastebėti, kad Azijos šalyse šis susirgimas ypatingai retas. Japonijoje Bareto stemplė

nustatoma 0,3–0,9 proc. asmenų, atsiųstų endoskopiniam tyrimui. Kiek dažniau ji sutinkama tik Kinijoje ir Taivanyje, kur nustatoma 2 proc. tarp endoskopijai atsiųstų pacientų [73,77]. Lietuvoje duomenų apie sergamumą Bareto stemple nėra, tačiau, per paskutinį dešimtmetį daugėjant GERL atvejų, galima tikėtis, kad susirgimų Bareto stemple skaičius ateityje taip pat didės.

3.2.3. Bareto stemplės patogenezė ir rizikos veiksniai

3.2.3.1. Bareto stemplės patofiziologija

Vertinant morfologiškai, Bareto stemplė yra sunkiausia ir galutinė GERL išraiška. Šios ligos patogenezė daugialypė ir sudėtinga, nėra pilnai aiški. Nėra žinoma, kodėl vieniems, sergantiems GERL, vystosi Bareto stemplė, o kitiems ne, nes šių susirgimų agresyvūs ir apsauginiai veiksniai yra panašūs. Išlieka nežinoma kilmė ląstelės, iš kurios vystosi žarinė (liaukinė) stemplės metaplazija. Daugiausia nuomonių, kad metaplaziniai procesai vystosi iš polipotentinės kamieninės ląstelės jau pažeisto stemplės plokščialąstelinio epitelio vietoje. Epitelio ląstelėse pakinta proliferaciniai ir regeneraciniai procesai. Pirmiausia epitelio transformacija prasideda bazalinėje zonoje, sumažėja proliferacinė zona, dėl ko sutrinka kamieninės ląstelės diferenciacija. Tačiau neatmetama ir tai, kad metaplazija gali vystytis iš stemplės liaukinės ląstelės ar migravusios skrandžio epitelio ląstelės per skrandžio ir stemplės jungtį. Taip pat nėra žinoma, ar metaplazija atsiranda iš karto visame pažeistame plote per labai trumpą laikotarpį, ar ji plinta palaipsniui. Ilgalaikėse stebėjimo studijose įrodyta, kad pažeidimo apimtis nustačius Bareto stemplę progresuoja ar regresuoja labai mažai.

Remiantis pH – metrinų studijų duomenimis įrodyta, kad pagrindinis veiksnys metaplazijai atsirasti yra refluksato iš skrandžio dažnis, agresyvumas ir jo ekspozicijos su stemplės epitelio trukmė.

Apatinio stemplės rauko silpnumas ir diafragmos stemplinės angos išvarža yra du pagrindiniai veiksniai, kurie sudaro sąlygas ilgalaikiam refluksui, taip pat ir pakartotiniams refluksams iš susidariusio išvaržos maišo.

Išvaržos vaidmuo Bareto stemplės išsivystymui yra predisponuojantis veiksnys reflukso dažniui, kiekiui ir ilgesniam refluksato kontaktui su stemplės gleivine. Išvaržos dydis Bareto stemplės atveju nustatomas vidutiniškai 2 cm didesnis nei sergant nekomplikuotu GERL. AJ. Cameron (1999) atliktų tyrimų duomenimis, diafragmos stemplinės angos išvarža pacientams su ilgo segmento Bareto stemple nustatyta 96 proc.,

trumpo segmento – 72 proc., nekomplikuoto GERL – 56 proc. atvejų ir tik 29 proc. kontrolinės grupės pacientams su dispeptiniais skundais [22].

S. Oberg (1999) duomenimis, atliktose manometrinėse ir pH – metrinėse studijose Bareto metaplazijos ilgis ir pH stemplėje tiesiogiai priklausė nuo apatinio stemplės rauko nepakankamumo laipsnio, kuris buvo nustatytas net 95 proc. sergančių [140]. Apatinio stemplės rauko funkcijos nepakankamumas siejamas su vazoaktyvaus intestinalinio peptido trūkumu kraujo serume [160]. Tiriant pH skrandyje sergantiems Bareto stemple, nepastebėta didesnė ramybės bei stimuliuota HCl sekrecija nei sergantiems nekomplikuotu GERL ar sveikiems žmonėms [70]. Šią nuomonę patvirtina ir tai, kad sergamumas Bareto stemple nėra didesnis sergant Elisono – Zollingerio sindromu, kurio metu HCl sekrecija padidėja iki 8 kartų. Atliktuose skrandžio manometrinuose tyrimuose taip pat nepastebėta skrandžio evakuacijos sutrikimų sergantiems Bareto stemple. PH – metriniai ir manometriniai tyrimai įrodė ne tik sunkių GERL formų ir Bareto stemplės patogenezinį panašumą ir šių susirgimų ryšį, bet ir tai, kad naktinė ir diennė stemplės pH sergant Bareto stemple buvo stebėta žymiai mažesnė nei nekomplikuoto GERL atveju. Sergant Bareto stemple reflukso simptomai atsiranda jaunesniame amžiuje, būna labiau išreikšti ypač naktį bei trunka ilgiau. D. Lieberman (1997) atliktų tyrimų duomenimis, esant reflukso simptomatikai iki 3 m., rizika susirgti Bareto stemple padidėja 3 kartus, nuo 3 m. iki 10 m. – 5 kartus, o virš 10 m. – 6,4 karto [107]. WK. Hirota (1999) duomenimis, vidutinė reflukso trukmė trumpo segmento Bareto stemplei atsirasti yra apie 3,5 m., o ilgo segmento – apie 20 m. [69].

Pagrindinis veiksnys metaplazijai atsirasti yra ilgalaikis agresyvaus refluksato žalojantis poveikis stemplės epiteliui. Pailgėjus refluksato kontakto trukmei su stemplės epiteliu, HCl esantys H^+ pažeidžia epitelio ląstelių apikalinį polių, difuzijos būdu ar per Cl/HCO_3 kanalus patekę į ląstelės vidų sutrikdo jos osmoliariškumą, tuo sukeldami jos apoptozę. Tyrimuose įrodyta, kad paros pH duomenys esant žarninei metaplazijai stemplėje yra žymiai mažesni nei sergant nekomplikuotu GERL ar sveikiems žmonėms.

Dabar vyrauja nuomonė, kad vien HCl nesukelia epitelio regeneracinių sutrikimų ir metaplazinių pakitimų stemplėje. Bareto stemplės patogenezėje svarbus yra tulžinio reflukso vaidmuo. Šiai nuomonei neprieštarautų ir tai, kad per paskutiniuosius dešimtmečius plačiai naudojami antisekreciniai medikamentai nesumažino sergamumo Bareto stemple. Ląstelės pažeidimui reikšmės turi susidarę laisvieji radikalai, kurių sintezę stimuliuoja tulžies rūgštys. Be minėto veikimo, tulžies rūgštys pačios žaloja epitelio apikalinį polių ir pažeidžia tarpląstelines jungtis, sudarydamos sąlygas H^+ difuzijai į gilesnius audinius. Būtent joms skiriamas svarbus vaidmuo didesniai žalojančiam refluksato poveikiui ir metaplazijos

vystymuisi [126]. Tyrinėjant tulžinio reflukso reikšmę Bareto stemplės patogenezėje su gyvūnais, buvo pastebėta, kad HCl ir tulžies rūgštys kartu turi žymiai didesnę žalojantį poveikį stemplės epiteliui ir reepitelizacijos sutrikimams plokščialąsteliniu epitelium nei viena HCl [194]. Ištyrus sergančius Bareto stemple, daugiau nei pusei jų nustatyta didesnė nei 200 mmol/l tulžies rūgščių koncentracija stemplėje. Atliktų tyrimų duomenimis, stemplės epitelio pažeidimo laipsnis tiesiogiai priklausė nuo tulžies rūgščių koncentracijos stemplėje. Refliuksate dažniausiai nustatomos šios tulžies rūgščių frakcijos: konjuguotos taurocholinė ir glikocholinė bei pirminė cholinė rūgštys. Esant pH tarp 4 ir 7, susidaro pavojinga zona, kai tulžies rūgštys būna dviejose fazėse: jonizuotos ir nejonizuotos. Būtent nejonizuotos tulžies rūgštys pasižymi geresne difuzija ir didesniu žalojančiu veikimu. Nėra patvirtinančių duomenų, ar turi reikšmės metaplazijai vystytis kiti duodenogastrinio refluksato komponentai. Galvojama, kad tripsinas, kuris aktyvuojamas enterokinazės iš tripsinogeno, veiklus yra tik esant $\text{pH} > 7$, dažniausiai jau inaktyvuojamas skrandyje ir stemplę pasiekia neaktyvus. Pepsino vaidmuo taip pat nėra visai aiškus, kadangi jis labai greitai inaktyvuojamas neutralioje ar šarminėje terpėje, kuri dažniausiai ir būna stemplėje.

Bareto stemplės išsivystymui taip pat didesnę reikšmę nei nekomplikuoto GERL atveju turi stemplės apsauginių veiksnių nepakankamumas. Jų sutrikimams patvirtinti bandoma surasti neurohumoralinius pakitimus tiriant sergančiųjų genetiką. Ligoniams, sergantiems Bareto stemple, atliktuose manometrinuose tyrimuose stebimas ne tik apatinio stemplės rauko silpnumas, bet ir ženklūs apatinės stemplės dalies motorikos sutrikimai: mažesnės amplitudės susitraukimai ($< 30 \text{ mmHg}$), sutrikusios antrinės peristaltinės bangos ir dažni neperistaltiniai susitraukimai. Sergantiems Bareto stemple šie motorikos sutrikimai dažniausiai būna negrįžtami. Pastebėta, kad motorikos sutrikimų dydis turi reikšmės Bareto metaplazijos ilgiui. Įrodyta, kad esant metaplazijai stemplėje ryškiau sumažėja jautrumas HCl nei sveikiems, todėl reflukso metu mažiau stimuliuojama seilių sekrecija, ryjimo refleksas, labiau sutrinka refluksato pašalinimas iš stemplės.

3.2.3.2. *H.pylori* infekcija ir Bareto stemplė

H.pylori infekcija sukelia žarninę metaplaziją skrandyje ir gastrinę metaplaziją dvylikapirštėje žarnoje [98,110]. Neatmetama hipotezė, kad ši bakterija gali predisponuoti ir žarninės metaplazijos vystymąsi stemplėje, tačiau tai patvirtinančių įrodymų nėra. Galvojama, kad *H.pylori* sukulto kardito vietoje vystosi žarninė metaplazija, kuri vėliau migruoja į

stemplę. Taip pat nėra visiškai aiški žarinės metaplazijos kilmė ties skrandžio ir stemplės jungtimi.

Daugiau duomenų yra apie apsauginį *H.pylori* infekcijos vaidmenį Bareto stemplės išsivystymui. Epidemiologiniai tyrimai Vakarų šalyse parodė infekuotumo *H.pylori* mažėjimo ir sergamumo Bareto stemple bei stemplės adenokarcinoma didėjimo tendencijas per paskutiniuosius tris dešimtmečius [23,102]. *H.pylori* infekcijos buvimas tiesiogiai neapsaugo nuo Bareto stemplės išsivystymo [31,117]. Galvojama, kad kaip ir nekomplikuoto GERL atveju, *H.pylori* apsauginis vaidmuo Bareto stemplės išsivystymui yra panašus ir susijęs su skrandžio sekrecinės funkcijos slopinimu. J. Vicari (1998) duomenimis, infekuotumas *H.pylori* nesiskyrė tarp sveikų, nekomplikuoto ir komplikuoto GERL atveju. Tačiau tiriant *cagA+* *H.pylori* štamus nustatyta, kad sergantiems Bareto stemple jų nebuvo aptikta, o sergantiems nekomplikuotu GERL aptikta 37 proc. bei neopine dispepsija – 42 proc. [201]. P. Allan (2000) tyrimuose nustatė mažesnę *H.pylori* infekuotumą esant Bareto stemplei su displazija (39 proc.) nei be displazijos (43,9 proc.) ir nekomplikuoto GERL atveju (48 proc.). Remiantis šiais duomenimis galima daryti išvadą, kad kuo sunkesnė GERL forma, tuo mažesnis infekuotumas *H.pylori* [1].

3.2.3.3. Kardijos uždegimo, žarinės metaplazijos ir Bareto stemplės ryšys

Kardija – apie 2 (3) cm ilgio sudėtinė skrandžio dalis, esanti tarp skrandžio kūno ir stemplės ir skrandžio jungties, kurios paviršių dengia liaukinis epitelis su gleivės gaminančiomis liaukomis. Kardijos terminas nėra vienareikšmis, kartais jis tapatinamas su apatiniu stemplės rauku, kartais kaip proksimalinė anatominė skrandžio dalis. Dažnai tiriant histologiškai žemiau Z linijos apie 26–44 proc. atvejų nerandama kardijai būdingų požymių, todėl dalis mokslininkų abejoja, ar kardija yra normos variantas, ar tai metaplazavęs epitelis iš stemplės sergant GERL. Šie skirtumai galimai yra susiję su dažnais sunkumais endoskopijos metu tiksliai nustatant stemplės ir skrandžio jungties vietą, ypač esant diafragmos stemplinės angos išvaržai, neaiškiai Z linijai ar kitiems gretutiniams pakitimams. Tiriant histologiškai, net 74–85 proc. atvejų suaugusiems pacientams nustatoma uždegiminė infiltracija limfocitais ir granulocitais – karditas. Šis terminas tiriant virškinamojo trakto ligas pirmą kartą buvo pavartotas 1994 m. [58]. Taip pat 5–23 proc. pacientų, kuriems atliekamos endoskopijos, kardialinėje skrandžio dalyje, tiriant histologiškai, nustatoma žarinė metaplazija.

Šiuo metu vyrauja dvi prieštaringos nuomonės dėl kardito etiologijos. Dalis mokslininkų linkę manyti, kad tai yra *H.pylori* pangastroito sunkiausia forma ar dėl specifinių šios

bakterijos štamų labiausiai pažeista skrandžio dalis. RM. Genta (1994) atliktame tyrime *H.pylori* kardijoje nustatė 95 proc. atvejų ir jos kolonizacijos bei gleivinės uždegimo laipsnis nesiskyrė nuo skrandžio urvo ir kūno [57]. Panašius rezultatus atliktuose tyrimuose gavo ir A. Hackelsberger (1997) [64]. JR. Goldblum (2000), remdamasis atliktų tyrimų rezultatais, nustatė, kad kardito dažnis buvo panašus sveikiems ir sergantiems GERL, o žarninę metaplaziją nustatė 23 proc. infekuotų *H.pylori* bakterija ir tik 3 proc. atvejų – neinfekuotiems [60].

Kitos teorijos šalininkai galvoja, kad, sergant GERL, iš pažeistų stemplės epitelio vietų į kardiją migruoja uždegiminiai limfokai, sukeldami refliuks-karditą, panašiai kaip refliuksileitą sergant opinio kolitu. Vėliau liaukiniame epitelyje vystosi žarninė metaplazija. S. Oberg (1997) atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad histologiniai pakitimai kardijoje buvo susiję su apatinio stemplės rauko silpnumu ir žemu pH apatinėje stemplės dalyje [141]. Šiuos duomenis patvirtino Suomijoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 1000 asmenų [203]. Minėto tyrimo rezultatų duomenimis, pakitimai kardijoje buvo statistiškai patikimai susiję su pacientų amžiumi, eroziniu ezofagitu, bet ne su *H.pylori* infekcija. Šiuos duomenis patvirtino tolesni tyrimai Australijoje, Vokietijoje [63,137]. Iš neseniai JAV atlikto tyrimo rezultatų galima daryti išvadą, kad žarninė metaplazija vystosi kardito fone, kurio patogenezėje galimai yra svarbus abiejų veiksnių derinys.

Tiriant histologiškai, skiriama pilna ir nepilna kardijos žarninė metaplazija. Pilna metaplazija – kartu su taurinėmis ląstelėmis nustatomos kitos žarnų epitelio ląstelės, tame tarpe ir Paneto. Nepilna metaplazija – taurinės ląstelės būna kartu su liaukinėmis gleives gaminančiomis ląstelėmis, kurios būna išsidėsčiusios foveolėse, panašiose į skrandžio epitelio. Pastaroji sutinkama 1,5–2 kartus rečiau bei yra susijusi su progresavimu į adenokarcinomą [147,177].

Anksčiau buvo galvojama, kad, migravus kardijos metaplazijai per skrandžio ir stemplės jungtį, vystosi Bareto stemplė. Tačiau tai paneigia šie teiginiai: 1. Bareto stemplė yra nustatoma ir po gastrektomijos. 2. Eksperimentuose su žiurkėmis Bareto stemplė išsivysto ir ezofagoduodenoanastomozės vietoje. 3. Skirtinga Bareto stemplės ir kardijos žarninės metaplazijos histologija. 4. Atliekant imunohistocheminius tyrimus galima nustatyti specifinius Bareto stemplei MabDas-1 antikūnius ir citokeratinus 7/20, specifinius citoplazmos filamentus, kurie nerandami esant kardialinei metaplazijai.

Anksčiau buvo naudojama ultra trumpo segmento Bareto stemplės sąvoka, kai būdavo nustatoma žarninė metaplazija ties Z linija. Atlikus papildomus histologinius ir imunohistocheminius tyrimus paaiškėjo, kad tai yra kardialinio tipo žarninė metaplazija, todėl šis terminas dabar nebenaudojamas [143]. Nors yra sukaupta daug mokslinės medžiagos,

kardija išlieka viena iš neaiškesnių anatominių vietų žmogaus organizme, taip pat nėra visai aiškus jos ryšys su GERL bei Bareto stemple, todėl reikalingi tolesni tyrinėjimai ateityje siekiant nustatyti galimą šių susirgimų ryšį.

3.2.4.1. Bareto stemplės klinika

Pacientai, kuriems nustatyta Bareto stemplė, jokių specifinių šiai ligai simptomų nenurodo. Dažniausiai jie skundžiasi tipiniais GERL simptomais, tačiau daliai jie būna mažiau išreikšti dėl sumažėjusio metaplazinio epitelio jautrumo HCl poveikiui. Remdamasis šia hipoteze, R.J. Loffeld (2000) ištyrė klinikinių simptomų intensyvumą sergantiems eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple [117]. Tyrimo rezultatuose simptomų intensyvumas statistiškai nesiskyrė abiejose grupėse, kaip ir *H. pylori* infekuotiems ir ne asmenims. Tačiau jaunesniems kaip 60 m. amžiaus asmenims odinofagija, rėmuo, atpylimai rūgštimi buvo statistiškai patikimai labiau išreikšti sergantiems eroziniu ezofagitu nei Bareto stemple. Tai galima būtų paaiškinti ir epitelio jautrumo sumažėjimu vyresnio amžiaus asmenims.

Neabejotini klinikiniai rizikos veiksniai tiek ilgo, tiek ir trumpo segmento Bareto stemplei išsivystyti yra: vyresni nei 55 m. amžiaus baltieji vyrai, ilgai sergantys GERL, kuriuos reflukso simptomai vargina dažnai, ilgai ir stipriai bei turintys diafragmos stemplinės angos išvaržą [22,52,137]. D. Lieberman (1997) nustatė, kad Bareto metaplazijos ilgis tiesiogiai priklauso nuo išvaržos dydžio, apatinio stemplės rauko nepakankamumo laipsnio, reflukso simptomų trukmės ir intensyvumo [107].

3.2.4.2. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplė

Bareto stemplė iki 1992 m. buvo diagnozuojama endoskopijos metu nustačius ne trumpesnę kaip 3 cm ilgio metaplazinį epitelį, esantį virš Z linijos. Įrodžius, kad malignizacija galima ir esant trumpesniai kaip 3 cm ilgio liaukiniam epiteliui, šios lokalizacijos metaplazija taip pat buvo priskirta Bareto stemplei [163]. Ji traktuojama kaip trumpo segmento Bareto stemplė (TSBS), o metaplazija, išplitusi daugiau kaip 3 cm. virš Z linijos, – ilgo segmento Bareto stemplė (ISBS). Trumpo segmento metaplazija yra lengvesnė Bareto stemplės forma, kuriai būdingi panašūs demografiniai, patogenetiniai ir klinikiniai požymiai kaip ir sergant ilgo segmento Bareto stemple, tačiau išlieka mažesnė malignizacijos rizika [2]. Trumpo segmento Bareto stemplė, priklausomai nuo regiono, diagnozuojama iki 5–10 kartų dažniau nei ilgo segmento Bareto stemplė. Paskutinius du dešimtmečius šis santykis didėja,

nes dėl pagerėjusios diagnostikos daugiau nustatoma TSBS atvejų, o ISBS atvejų skaičius išlieka mažai didėjantis. P. Sharma (2004), apibendrinęs epidemiologinius daugelio tyrimų duomenis, nustatė, kad TSBS diagnozuojama 7,2 proc., o ISBS – 3,4 proc. tarp GERL sergančių pacientų [167].

Nepriklausomai nuo segmento ilgio, Bareto stemple dažniau serga rūkantys vyresnio amžiaus baltaodžiai vyrai. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple dažniau serga nutukę pacientai, tačiau kūno masės indekso dydis Bareto metaplazijos ilgiui įtakos neturi. Nėra tiksliai žinoma, kurie veiksniai nulemia Bareto metaplazijos ilgį. Įrodyta, kad vienas iš svarbesnių veiksnių Bareto stemplės išsivystymui yra ilga gastroezofaginio reflukso simptomų trukmė [107]. WK. Hirota (1999) duomenimis, TSBS vidutiniškai išsivysto per 3,5 metų, o ISBS – per 20 metų nuo GERL susirgimo pradžios [69]. Pagrindinis patogenetinis veiksnys tiek trumpo, tiek ir ilgo segmento Bareto metaplazijai atsirasti yra reflukso iš skrandžio dažnis ir agresyvumas [30,45,207]. Atlikta daug klinikinių tyrimų, kurie patvirtino, kad sergant ir trumpo, ir ilgo segmento Bareto stemple būna labiau sutrikusi apatinio stemplės rauko funkcija, ryškesnis HCl ir duodenogastrinis refliuksas, stebima didesnė diafragmos stemplinės angos išvarža nei bendroje populiacijoje ar sergant nekomplikuotu GERL. Būtent apatinio stemplės rauko silpnumas ir diafragmos stemplinės angos išvaržos buvimas bei jos dydis yra du pagrindiniai veiksniai, kurie, įtakodami reflukso trukmę ir dažnį, nulemia Bareto metaplazijos ilgį [7,145,207]. S. Oberg (1997) atlikto tyrimo duomenimis, Bareto metaplazijos ilgis tiesiogiai priklausė nuo apatinio stemplės rauko funkcijos sutrikimo laipsnio, kuris buvo stebimas net 95 proc. sergančių [141]. D. Vakelin (2003), S. Padda (2001) ir kitų mokslininkų duomenimis, Bareto metaplazijos ilgis taip pat tiesiogiai priklauso nuo diafragmos stemplinės angos išvaržos dydžio [145,207]. Nėra žinomas *H.pylori* infekcijos vaidmuo Bareto metaplazijos ilgio išsivystymui. Sergant ir ilgo, ir trumpo segmento Bareto stemple klinikiniai simptomai nėra specifiniai, jų dažnis ir intensyvumas visiškai nepriklauso nuo Bareto metaplazijos ilgio. Sergant ISBS yra žymiai didesnė rizika displazijai ir stemplės adenokarcinomai išsivystyti nei sergant TSBS. Stemplės adenokarcinoma vienerių metų eigoje iš Bareto stemplės išsivysto 0,5–1 proc. sergančių. 75 proc. atvejų ji vystosi iš ISBS [65].

3.2.5. Bareto stemplės eiga ir sekimo galimybės

Bareto stemplė yra priešvėžinis susirgimas, iš kurio palaipsniui vystosi stemplės adenokarcinoma [78,172].

Displazija yra tarpinė grandis stemplės adenokarcinomai iš Bareto metaplazijos atsirasti [78]. Tai neoplastinis epitelio pažeidimas, neišeinantis už lamina propria ribų ir nelinkęs metastazuoti. Displazijos buvimas ir jos laipsnis yra pagrindinis rizikos veiksnys adenokarcinomai iš Bareto stemplės išsivystyti. Displazija yra morfologinė diagnozė, kuriai būdingi šie pakitimai:

1. epitelio architektūros pasikeitimai: liaukų skaičiaus ir dydžio padidėjimas, papiliarinio sluoksnio padidėjimas
2. ląstelių pasikeitimai: branduolio dydžio, formos pasikeitimas, branduolio hiperchromatizmas, stebimas padidėjęs mitozų kiekis, jų atipiškumas, citoplazmos išburkimas.

Minėti pakitimai įvyksta dėl genetinio pažeidimo, kurio pasekoje sutrinka ląstelių proliferacija ir diferenciacija. Atsižvelgiant į pakitimų sunkumą, skiriama mažo ir didelio laipsnio displazija. Jas padeda atskirti kriptų struktūros ir ląstelių dydžių bei padėties skirtumai. Esant didelio laipsnio displazijai, nustatomi sunkesni genetiniai pažeidimai ir stebimi labiau sutrikę ląstelių diferenciacijos morfologiniai požymiai. Displazijos diagnostika yra sudėtinga, dažnai pasitaiko hiper- ar hipo- diagnostikos atvejų, sunku būna ją atskirti nuo reakcinių uždegiminių pakitimų, kuriuos sukelia erozinis ezofagitas. Taip pat kartais būna sunku atskirti vieną nuo kitos (mažo ir didelio laipsnio) displazijos formas. Be to, tie patys morfologiniai pakitimai gali būti vertinami skirtingai įvairių patologų priklausomai nuo šalies ar net ligoninės. Patologui keliama uždaviniai yra nustatyti displaziją, jos laipsnį, atskirti reakcinius uždegiminius pakitimus ir paneigti adenokarcinomos diagnozę. Reikia nepamiršti, kad neradus displazijos negalima jos paneigti, nes biopsinė medžiaga galėjo būti paimta ne iš tos vietos. Nors ir nėra tobulas, tačiau šiuo metu „auksiniu“ standartu pripažįstamas 4 kvadrantų biopsinės medžiagos tyrimas iš stemplės gleivinės 1 cm atstumu [186].

Remiantis tyrimų duomenimis, adenokarcinomos išsivystymas iš Bareto stemplės pereina eilę genetinių pakitimų, kurie morfologiškai pasireiškia įvairaus laipsnio displazija [78]. Pradžioje vystosi mažo, vėliau – didelio laipsnio displazija, iš kurios išsivysto stemplės adenokarcinoma. Švedų mokslininkai, atlikę retrospektyvinį tyrimą, įrodė GERL, Bareto stemplės, stemplės adenokarcinomos ryšį. Jie nustatė, kad 43,5% operuotų ligonių dėl stemplės adenokarcinomos anamnezėje sirgo GERL, kai tuo tarpu kontrolinėje grupėje – tik 4,4% ligonių.

Pateikiami labai skirtingi įvairių autorių epidemiologiniai duomenys apie progresavimą iš displazijos į adenokarcinomą. Vidutiniškai per 2 m. 10–16% pacientų iš mažo laipsnio displazijos išsivysto didelio laipsnio displazija ir 3–8% pacientų – stemplės adenokarcinoma.

Nustačius didelio laipsnio displaziją, vidutiniškai 30–40% atvejų per 5 m. išsivysto stemplės adenokarcinoma [167].

Ligonių, kuriems diagnozuota Bareto stemplė, stebėjimo tikslas yra laiku nustatyti ligos progresavimą bei perspėti stemplės adenokarcinomos išsivystymą. Remiantis atliktų retrospektyvinių tyrimų duomenimis, ligoniams, kurie buvo nuolat stebimi gydytojų, stemplės adenokarcinoma diagnozuota pradinėse stadijose ir jų pooperacinis išgyvenamumas buvo žymiai geresnis nei nestebėtiems [137]. Tačiau keliuose atliktuose tyrimuose bendras išgyvenamumo skirtumas nebuvo nustatytas. Tyrimų autorių nuomone, ligoniai dažniausiai miršta nuo gretutinių susirgimų, o ne nuo stemplės adenokarcinomos [185].

Pagrindinis stebėjimo metodas – atliekamos kontrolinės endoskopijos su biopsijomis iš stemplės metaplazinio epitelio vietų. „Auksinio“ standarto principu siūloma imti biopsijas 1 cm atstumu iš 4 stemplės gleivinės kvadrantų [3,186]. Biopsinės medžiagos interpretacija yra gana sudėtinga, kartais ženkliai skiriasi įvairiose šalyse ir net klinikose. Nerekomenduojama displazijos įvertinimui imti biopsiją esant ezofagitui, nes uždegiminis eksudatas gali „maskuoti“ žarninę metaplaziją bei klaidingai imituoti displaziją ar net adenokarcinomą.

Vieningo endoskopinio stebėjimo modelio iki šiol nėra priimta. Rekomendacijos priklauso nuo sergamumo Bareto stemple ir stemplės adenokarcinoma regione, displazijos laipsnio ir jos buvimo. Vakarų šalyse, ypač JAV ir Kanadoje, kur yra didelis sergamumas Bareto stemple, visiems ligoniams, kuriems nustatoma Bareto stemplė, siūloma dalyvauti stebėjimo programoje. Sergantiems Bareto stemple be displazijos, atliekamos dvi endoskopijos su biopsijomis kelių mėnesių intervalu. Neradus displazijos, endoskopijos kartojamos kas 3–4 metai. Nustačius mažo laipsnio displaziją ir lokalų pažeidimą, endoskopiją su histologiniu ištyrimu rekomenduojama pakartoti. Pasitvirtinus diagnozei, endoskopijos atliekamos 2 kartus per metus, kol neberandama displazijos dviejuose iš eilės tyrimuose. Jei mažo laipsnio displazija nustatoma visuose biopsiatuose, dalis mokslininkų rekomenduoja šiuos ligonius priskirti prie didelio laipsnio displazijos stebėjimo grupės, nes ši „išplitusi“ mažo laipsnio displazija turi žymiai didesnę riziką adenokarcinamai išsivystyti. Diagnozavus didelio laipsnio displaziją būtina, kad diagnozę patvirtintų kitas patologas. Diagnozei pasitvirtinus, per kelias savaites atliekamas pakartotinas endoskopinis tyrimas. Pakartotino ištyrimo tikslas yra atmesti adenokarcinomos diagnozę, nes iki 50% atvejų šiems

ligoniams operacijos metu nustatoma stemplės adenokarcinoma. Kadangi iki 40% atvejų per 5 metus iš didelio laipsnio displazijos vystosi adenokarcinoma, dauguma mokslininkų sutaria, kad šiems ligoniams radikalus gydymas reikalingas nedelsiant [156]. Prieštarigus duomenis gavo TG. Schnell (2001), kuris stebėjo 75 Bareto stemple su didelio laipsnio displazija sergančius pacientus 7,5 metus. Jiems buvo atliekamos endoskopijos kas 3 mėn., iš kurių stemplės adenokarcinoma išsivystė tik 16% ligonių [179]. Amerikos Gastroenterologų Kolegija, atsižvelgdama į Mejo klinikos rekomendacijas, 2002 metais pasiūlė didelio laipsnio displaziją skirstyti į „lokalią“, kai pakitimai apima ne daugiau 5 kriptų, ir „difuzinę“, kai pakitimai apima daugiau kriptų ar nustatomi keliuose biopstatuose [19]. Pirmuoju atveju rekomenduojamas intensyvus stebėjimas atliekant endoskopijas kas 3 mėn., o nustačius „difuzinę“ displaziją buvo skiriamas operacinis gydymas. Tolimesni AP. Weston (2000) bei Klyvlendo mokslininkų tyrimai nepatvirtino šio skirstymo klinikinės reikšmės. Jie, remdamiesi gautais duomenimis, nustatė, kad ir „lokalios“ displazijos atveju supiktybėjimo rizika išlieka panaši kaip ir „difuzinės“ [39,208]. Nustačius didelio laipsnio displaziją, esant didelei supiktybėjimo rizikai, tik nedaugelis praktikuojančių gydytojų imsis atsakomybės stebėti pacientą. Reikalingi tolimesni tyrimai, įtraukiant didesnę pacientų skaičių bei ilgesnis stebėjimo laikotarpis, kurie leistų pasirinkti optimalią stebėjimo ir gydymo taktiką, diagnozavus didelio laipsnio displaziją.

Kadangi endoskopija su biopsija nėra specifinis, jautrus, be to gana sudėtingas tiek gydytojui, tiek ir pacientui tyrimas, siekiama atrasti paprastesnius, labiau specifinius ir efektyvesnius adenokarcinomos profilaktikos metodus. Tobulinant endoskopinę techniką, pradėta taikyti chromoendoskopija, fluorescencinė spektroskopija, kurios leidžia nustatyti tikslią displazijos lokalizaciją biopsijos paėmimui.

Kaip ir sergant kitos lokalizacijos ikivėžiniais susirgimais, taip ir Bareto stemplės atveju, ieškoma molekulinų biomarkerių, kurie galėtų tiksliai prognozuoti adenokarcinomos išsivystymą. Visi jie yra tyrinėjimų stadijoje, todėl nėra aišku, ar bus ateityje pritaikyti klinikinėje praktikoje. Svarbiausias iš jų yra p53 geno radimas. Keliuose tyrimuose buvo nustatyta, kad ligoniams, kuriems iš Bareto stemplės išsivystė adenokarcinoma, vienas iš p53 alelių buvo inaktyvuotas dėl mutacijos, o kitas - praradęs heterozigotiškumą. S. Reid su bendraautorais (2002), remdamasis tyrimų duomenimis, nustatė, kad p53 heterozigotiškumo praradimas yra svarbus prognostinis veiksnys adenokarcinomai išsivystyti. Taip pat yra duomenų, kad pacientams, kuriems išsivystė adenokarcinoma, statistiškai patikimai dažniau buvo nustatomas ciklinas D1 stemplės gleivinės bioplate.

3.2.6. Bareto stemplės gydymo galimybės

Efektyvus ir visuotinai pripažinto Bareto stemplės gydymo nėra. Daugelis gydymo metodų yra tyrinėjimų stadijoje, bandoma derinti skirtingus metodus, tačiau daugelio atliktų klinikinių tyrimų rezultatai nėra daug žadantys. Skiriami du gydymo tikslai atsižvelgiant į tai, ar kartu su Bareto stemple nustatoma displazija, ar ne.

1. Bareto stemplė be displazijos. Gydymo tikslas yra Bareto metaplazijos regresija ir displazijos prevencija. Skiriami įvairūs medikamentai ir taikomas chirurginis antirefliuksinis gydymas. Mokslinėje literatūroje randama daug straipsnių, nagrinėjančių Bareto stemplės gydymą. Tačiau nėra tyrimų, įrodančių vieno iš metodų pranašumą, kaip ir nėra atliktų daugiau kaip 5 metų trukmės randomizuotų klinikinių tyrimų. Taip pat nėra įrodymų, kad skiriamas gydymas gali sumažinti riziką displazijai išsivystyti.

Gydymo taktika:

1. Aktyvus ligonių stebėjimas, medikamentinis gydymas skiriamas pagal poreikį.
2. Ligoniai gydomi PSI, jiems skiriama įprastinė ar dviguba dozė kontroliuojant reflukso simptomus.
3. Ligoniai gydomi PSI, kurių dozė parenkama individualiai atlikus stemplės pH-metriją.
4. Atliekama antirefliuksinė operacija. Rekomenduojamos fundoplikacijos pagal Nissen ar Toupet.

Gydymo metodai:

A. Kaip ir sergant nekomplikuotu GERL, taip ir nustčius Bareto stemplę, siūloma skirti agresyvią, ilgalaikę terapiją PSI įprastomis ar dvigubai didesnėmis dozėmis [150]. Antisekrecinė terapija, sumažindama stemplės gleivinės uždegimą, slopina proliferacinius ir apoptozinius metaplazavusio epitelio procesus. In vitro atliktuose tyrimuose, audinių kultūros biopsituose iš Bareto metaplazijos stebėti žymiai padidėję hiperproliferaciniai procesai esant pH mažiau 2. Patvirtinančių duomenų, kad skiriant ilgalaikį antisekrecinį gydymą, regresuotų metaplazija ir sulėtėtų displazijos vystymasis, nėra [153,187]. Tai paaiškina šios priežastys:

1. Net ir skiriant maksimalias PSI dozes, neužtikrinama visiška reflukso kontrolė nakties metu. Atliekant pH-metriją, šiems pacientams registruojamas refluksas nakties metu, trunkantis virš valandos [150]. 2. PSI slopina HCl sekreciją, tačiau neturi įtakos tulžiniam refliuksui, kuris svarbus Bareto stemplės išsivystymui ir progresavimui. Gydymo efektyvumui pagrįsti reikalingi ilgos trukmės ir didelės apimties klinikiniai tyrimai. Gydymas PSI yra optimalus, jei kartu būna GERL simptomatika, erozinis ezofagitas ar stemplės opa.

Esant Bareto stemplei, erozinio ezofagito gydymui rekomenduojama skirti dvigubą PSI dozę ir ilgesnį gydymo kursą [119].

B. Kaip alternatyva antisekrecinei terapijai siūlomas priešrefliuksinis chirurginis gydymas. Pagrindinis šio gydymo tikslas yra stemplės ir skrandžio santykinės anatomijos atstatymas. Taip mechanškai panaikinamas patologinis skrandžio turinio refliuksas į stemplę. Taikomos pilna fundoplikacija pagal Nissen ir nepilna pagal Toupet. Y. Eugene ir kiti (2007), atliktoje metaanalizėje, palygino chirurginio ir medikamentinio Bareto stemplės gydymo metodų efektyvumą. Jis nustatė, kad Bareto stemplės progresavimas stebėtas 2,9 proc. po chirurginio ir 6,8 proc. – po konservatyvaus gydymo, o Bareto stemplės regresija stebėta 15,4 proc. asmenų po chirurginio ir tik 1,9 proc. – po konservatyvaus gydymo [50]. Lietuvoje atliktame tyrime 28 mėnesių stebėjimo laikotarpiu po fundoplikacijos ligos progresavimo ir simptomų atkryčio nestebėta [51]. Tačiau kitoje JAV atliktoje didelėje randomizuotoje studijoje nestebėtas chirurginio gydymo pranašumas prieš konservatyvų. Šio tyrimo metu taip pat nustatytas labai didelis simptomų atkrytis po fundoplikacijos [174]. A Csendes ir kiti (1998), stebėję pacientus 100 mėnesių po Nissen fundoplikacijos, net 56 proc. asmenų nustatė refliukso simptomų atkrytį [38].

C. Ciklooksigenazės (COX) – 2 inhibitoriai. Atlikus molekulinis tyrimus, buvo rastas padidėjęs ciklooksigenazės kiekis stemplės metaplaziniame epitelyje. Tyrimuose in vitro nustatyta, kad ciklooksigenazės slopinimas turi antiproliferacinį ir antiapoptozinį veikimą. Logiška būtų skiriant COX-2 inhibitorius tikėtis lėtesnio ligos progresavimo. COX-2 inhibitoriai dažniausiai skiriami kartu su PSI. Atliekama daug klinikinių tyrimų, dažniausiai su selektyviais COX-2 inhibitoriais, tačiau baigtų tyrimų rezultatuose nestebimas statistiškai patikimas gydymo efektyvumo skirtumas lyginant su placebo ar PSI [122]. Tik ilgalaikiuose (5 metų trukmės) tyrimuose įrodžius, kad COX-2 inhibitoriai efektyvūs adenokarcinomos prevencijai, bus galima šiuos medikamentus taikyti klinikinėje praktikoje pacientams, sergantiems Bareto stemple.

2. Bareto stemplė su displazija. Tikslas – displazijos gydymas ir stemplės adenokarcinomos prevencija. Nustačius displaziją metaplaziniame epitelyje, priklausomai nuo jos laipsnio ir išplitimo, taikomas vienas iš gydymo metodų. Esant mažo laipsnio displazijai rekomenduojama pacientą stebėti, neskiriant jokio gydymo, išskyrus atvejus, kai displazija nustatoma visuose biopsiatuose. Tada šiuos ligonius rekomenduojama priskirti didelio laipsnio displazijos grupei. Didžiausias dėmesys skiriamas didelio laipsnio displazijos gydymui. Taikomi šie gydymo metodai:

A. Ezofagektomija išlieka „auksinis“ gydymo standartas nustačius didelio laipsnio displaziją [32]. Jos metu pašalinamas visas neoplastinis epitelis ir ligos recidyvo galimybė sumažinama iki minimumo. Neigiama šio gydymo metodo pusė yra operacijos apimtis, didelis mirtingumas, kuris priklauso nuo atliekamų operacijų ligozinėje skaičiaus ir svyruoja nuo 3 iki 12%. Operacinis gydymas rekomenduojamas jaunesniems pacientams. Bandoma pritaikyti mikroinvazinę chirurgiją, atliekant laparoskopinę /torakoskopinę ezofagektomiją.

B. Endoskopinė pažeistos gleivinės abliacija. Taikomi įvairūs abliacijos metodai: argono plazmos koaguliacija, multipoliarinė elektrokoaguliacija, lazerio koaguliacija, fotodinaminė terapija. Abliacija rekomenduojama vyresniems pacientams, kuriems operacinis gydymas kontraindikuotinas. Po abliacijos išlieka recidyvo galimybė, ypač jei neoplazija buvo peraugusi submukozinį sluoksnį. Po gydymo reikalingas mažiausiai 5 m. stebėjimo laikotarpis. Po abliacinės terapijos visiems pacientams skiriamas intensyvus antisekrecinis gydymas, kuris padeda reepitelizuotis pažeistai vietai sveiku epiteliu. Daugelis mokslininkų taip pat rekomenduoja po endoskopinės abliacijos atlikti antirefliukcinę operaciją.

C. Mukozektomija. Ji taikoma, kai endoskopijos metu galima tiksliai nustatyti lokalią gleivinės pažeidimą. Šio gydymo metodo efektyvumas nėra patvirtintas ir išlieka tyrinėjimo stadijoje. Mukozektomijos pritaikymą riboja tai, kad displaziniai pakitimai dažnai endoskopiškai būna nematomi, be to, gali būti daugybiniai.

4. Tirtasis kontingentas ir tyrimo metodai

4.1. Darbo apimtis

Pirmoje darbo dalyje buvo tiriamas erozinio ezofagito ir Bareto stemplės dažnis tarp endoskopiniam tyrimui atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų. Atlikta analitinė studija, į kurią įtraukti 4032 pacientai, vyresni nei 18 metų amžiaus, nuo 2002 m. kovo mėnesio iki 2004 m. sausio mėnesio atsiųsti diagnostinei stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopijai į Panevėžio apskrities ligoninės endoskopijos skyrių, turintys viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų. Visiems ligoniams buvo atliktas videoendoskopinis tyrimas Olympus Exera aparatu. Pagal patvirtintą protokolą vertinti visi stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopiniai požymiai.

Detalesniam GERL ir Bareto stemple sergančių pacientų ištyrimui atlikta vienmomentinė analitinė studija. Į ją iš pirmos studijos įtraukti 222 įvairaus sunkumo GERL formomis sergantys pacientai, atitikę įtraukimo kriterijus. Norėdami įtraukti daugiau ligonių, sergančių sunkiomis GERL formomis, mes pasirinkome homogeniškas pagal skaičių 6 atskiras ligonių grupes: NERL, A, B, C, D laipsnių erozinio ezofagito ir Bareto stemplės. Pacientai, dalyvavę pirmoje studijoje, pagal endoskopinius stemplės požymius buvo įtraukti į kiekvieną grupę vientisu (paeiliui) būdu. Visiems pacientams buvo atliktas stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopinis tyrimas, vizito metu jie buvo apklausti standartizuotų anketų (GERL klausimyno pagal V. Velanovich ir dispepsijos simptomų vertinimo skalės GSRS) būdu, *H.pylori* buvo tiriama naudojant ureazės testą ir histologinį tyrimą. Endoskopijos metu imtos biopsijos iš skrandžio urvo, kūno, kardijos, skrandžio ir stemplės jungties bei stemplės gleivinių. Įtarus Bareto stemplę, buvo imamos papildomos biopsijos iš metaplazinio stemplės epitelio.

Bareto stemplės ligos eigos įvertinimui buvo atlikta perspektyvinė 24 mėnesių stebėjimo studija, į kurią įtraukti 33 antroje studijoje dalyvavę pacientai su endoskopiškai ir histologiškai patvirtinta ilgo ar trumpo segmento Bareto stemple. Pacientams po 24 mėnesių buvo pakartotinai atliktas endoskopinis tyrimas, jo metu imtos biopsijos histologiniam ištyrimui iš kardijos, stemplės – skrandžio jungties, stemplės ir Bareto metaplazijos vietos gleivinių. Pacientai antro vizito metu užpildė standartizuotas anketas: GERL klausimyną pagal V. Velanovich ir dispepsijos simptomų vertinimo skalės klausimyną GSRS. Vertinta klinikinė, endoskopinė ir morfoliginė ligos dinamika.

Mokslinių tyrimų, atliktų Panevėžio apskrities ligoninės gastroenterologijos skyriuje ir įtrauktų į disertacinį darbą, charakteristika pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Mokslinių studijų, įtrauktų į disertacinį darbą, charakteristika

Studijos pavadinimas	Tyrimo pobūdis	Metai	Atvejų skaičius
1. Erozinio ezofagito ir Bareto stemplės dažnumas tarp endoskopijai atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų	Perspektyvinė vienmomentinė analitinė studija	2002–2004	4032
2. Įvairaus sunkumo GERL formomis sergančių pacientų klinikinių, endoskopinių ir morfologinių požymių palyginamoji analizė	Vienmomentinė analitinė studija	2002–2004	222
3. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplės sergančių ligonių klinikinių-morfologinių duomenų analizė ir 24 mėn. ligos progresavimo stebėjimo studija	Perspektyvinė 24 mėn. stebėjimo studija	2002–2006	33

4.2. Tirtasis kontingentas

4.2.1. Į pirmą vienmomentinę analitinę studiją įtraukti pacientai nuo 2002 m. kovo mėn. iki 2004 m. sausio mėn. atsiųsti į Panevėžio Apskrities ligoninės endoskopijos skyrių diagnostiniam stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopiniam ištyrimui.

Įtraukimo kriterijai:

1. Amžius virš 18 metų
2. Bent vienas iš šių nusiskundimų:

- Rėmens graužimo (atpylimo rūgštimi) epizodai, varginantys 2 ir daugiau kartų per savaitę bei įtakojantys kasdienę veiklą ir gyvenimo kokybę
- Dispeptinio pobūdžio nusiskundimai (viršutinės pilvo dalies skausmas ar kitas nemalonus jausmas), trunkantys ilgiau kaip 3 mėnesius
- „Pavojaus“ simptomai: disfagija, odinofagija, ankstyvas sotumo jausmas, svorio kritimas, mažakraujystė (geležies stokos), haematemesis, įtariamas navikas [68]

3. Paciento sutikimas dalyvauti tyrime

4. Atmetimo kriterijų nebuvimas:

- Anksčiau atliktos bet kokios stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos operacijos
- Diagnozuotos ar įtariamos ūminės bei lėtinės virškinimo sistemos ligos, galinčios turėti įtakos rėmens ar dispepsijos atsiradimui: pankreatitas, hepatitas, opinis kolitas, Krono liga ir kt.
- Diagnozuotos ar įtariamos sunkios gretutinės ligos: onkologinės, kraujodaros sistemos, išeminė širdies liga.
- Diagnozuota ar įtariama psichinė liga.

4.2.2. Antroje analitinėje vienmomentinėje studijoje dalyvavo 222 GERL sergantys pacientai nuo 2002 m. iki 2004 m. atsiųsti diagnostiniam stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopiniam tyrimui. Pagal endoskopinius stemplės pakitimus visi pacientai vientisu būdu (paeiliui pagal seką) buvo atrinkti į tyrimą ir suskirstyti į 6 grupes. Siekiant įtraukti daugiau pacientų su sunkesne forma, sergantys GERL buvo suskirstyti į 6 atskiras įvairaus sunkumo grupes. Erozinis ezofagitas remiantis Los Andželo klasifikacija suskirstytas į A, B, C ir D laipsnius [116]. Kitos dvi grupės:

NERL – ligoniai, turintys reflukso simptomų (> 2 mėn.), kuriems endoskopuojant nenustatyti jokie pakitimai stemplėje;

Bareto stemplės – ligoniai, kuriems endoskopuojant nustatyta trumpo ar ilgo segmento Bareto metaplazija, patvirtinta histologiškai radus žarninio tipo metaplaziją.

Įtraukimo kriterijai:

1. Amžius virš 18 metų.
2. Nustatytas vienas iš šių požymių:
 - Rėmens graužimo (atpylimo rūgštimi) epizodai, varginantys 2 ir daugiau kartų per savaitę ir įtakojantys kasdienę veiklą ir gyvenimo kokybę
 - Endoskopinio tyrimo metu stemplės gleivinėje nustatyta erozija ar GERL komplikacija: opa, striktūra, Bareto stemplė, kraujavimas.

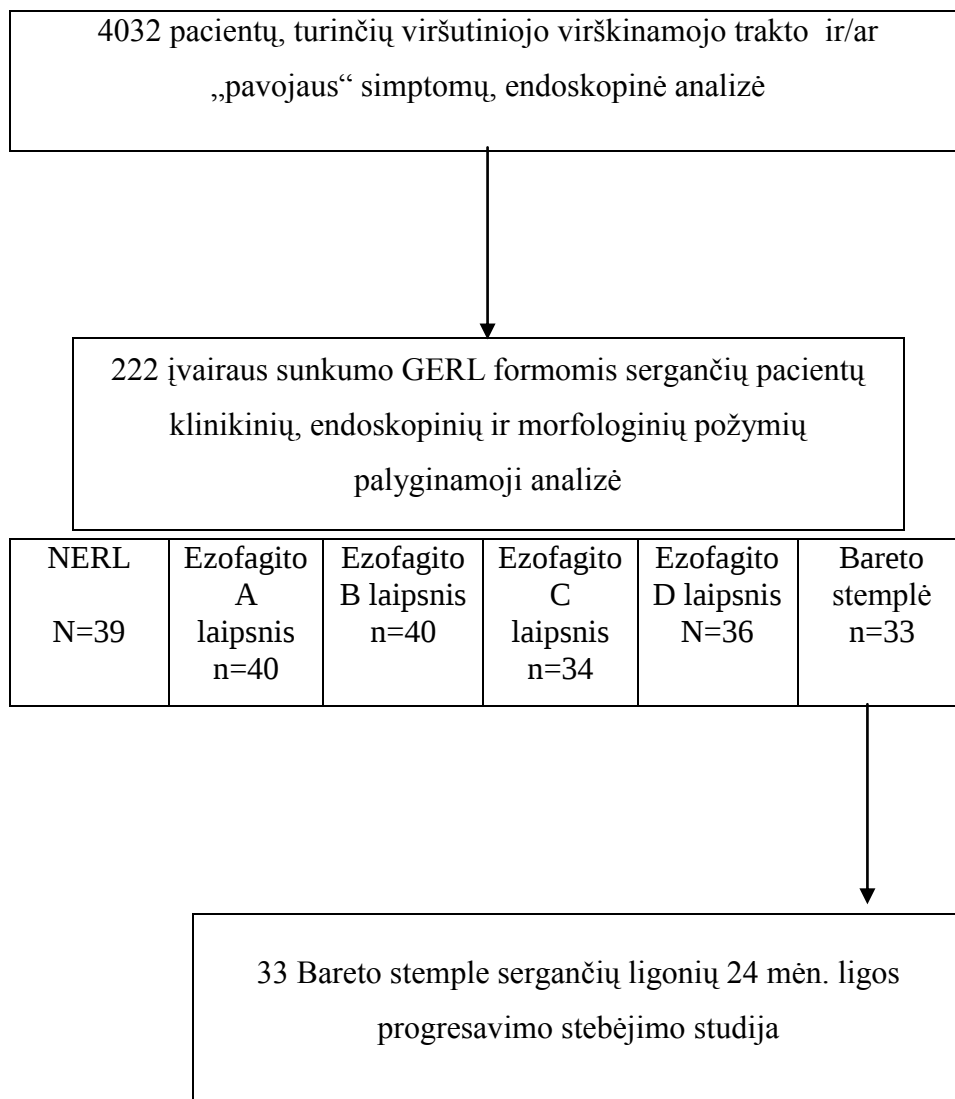
3. Sutikimas dalyvauti tyrime.

4. Atmetimo kriterijų nebuvimas:

- Endoskopuojant nustatyta aktyvi ar neaktyvi opa skrandyje ir/ar dvylikapirštėje žarnoje
- Anksčiau atliktos bet kokios stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos operacijos
- Diagnozuotos ar įtariamos ūminės bei lėtinės virškinimo sistemos ligos, galinčios turėti įtakos rėmens atsiradimui
- Diagnozuotos ar įtariamos sunkios gretutinės ligos: onkologinės, kraujodaros sistemos, išeminė širdies liga ar bet kuris kitas susirgimas, galintis įtakoti rėmens atsiradimą
- Diagnozuota ar įtariama psichinė liga
- Nesteroidinių priešuždegiminių medikamentų ir aspirino vartojimas 3 paskutinius mėnesius
- Protonų siurblio inhibitorių, bismuto preparatų ir antibiotikų vartojimas 14 paskutinių parų, H₂ receptorių antagonistų vartojimas 7 paskutines paras

4.2.3. Trečioje perspektyvinėje 24 mėn. stebėjimo studijoje dalyvavo 33 Bareto stemple sergantys asmenys, dalyvavę antroje studijoje. Į antrą vizitą atvyko 30 pacientų. Pacientai buvo sekami ir gydomi bendrosios praktikos gydytojų. Pagal skiriamą gydymą, jie buvo suskirstyti į tris grupes: 1. Pastoviai gydyti įprastinėmis PSI dozėmis, kontroliuojant reflukso simptomus. 2. Aktyvus ligonių stebėjimas, PSI skirti nepastoviai, pagal poreikį. 3. Pacientai, nesilankę pas gydytojus, gydėsi patys naudodami pagal poreikį antacidą, H₂ receptorių blokatorius. Antro vizito po 24 mėnesių metu pacientai užpildė standartizuotas anketas (GERL klausimyną pagal V. Velanovich ir dispepsijos simptomų vertinimo skalės klausimyną GSRS), jiems pakartotinai buvo atliktas endoskopinis stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos tyrimas ir paimtos biopsijos histologiniam ištyrimui iš skrandžio kardijos, stemplės – skrandžio jungties, stemplės ir Bareto metaplazinės gleivinės pagal tą pačią metodiką.

Studijų struktūra pavaizduota 1 paveiksle.



1 pav. Mokslinių studijų, įtrauktų į disertacinį darbą, struktūra

4.3. Tyrimo metodika

4.3.1. Klinikinio ištyrimo metodika.

Visi pacientai, įtraukti į antrą ir trečią studijas, turėjo patys užpildyti dvi standartizuotas anketas.

1. GERL klausimynas. GERL gyvenimo kokybės skalė (GERD health related quality of life score) sukurta V. Velanovic ir kolegų JAV kaip ligai specifinis klausimynas [206]. Kuriant klausimyną buvo laikomasi gero patikimumo (reliability), pagrįstumo (validity), jautrumo (sensitivity to change), tinkamumo (appropriateness) kriterijų. Šis klausimyną sudaro 10 klausimų, kuriais nuo 0 (simptomo nėra) iki 5 (simptomas išreikštas taip, kad neįmanoma

kasdienė veikla) vertinamas GERL simptomų išreikštumas. Klausimynas dviejų nepriklausomų vertėjų buvo išverstas iš anglų į lietuvių kalbą ir pirmą kartą panaudotas A. Mickevičiaus disertaciniame darbe [136]. Mes naudojome jau paruoštą ir išverstą klausimyną.

Dokumentinėje dalyje pacientas įrašydavo savo pavardę, vardą, gimimo metus, profesiją, ūgį, svorį. Remiantis kūno svoriu ir ūgiu visiems ligoniams apskaičiavome kūno masės indeksą (KMI) pagal formulę:

$KMI = \text{kūno masė kilogramais} / \text{ūgis metrais}^2$

Vertindami KMI, naudojome PSO klasifikaciją (internacional task force on obesity): liesi – $KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$; normali kūno masė – $KMI 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$; antsvoris – $KMI 25,0\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$; I° nutukimas – $KMI 30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$; II° nutukimas – $KMI 35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$; III° nutukimas – $KMI > 40,0 \text{ kg/m}^2$.

Rėmuo: a) Yra b) Nėra. Dažniausias rėmens pasireiškimo laikas: a) dieną b) naktį c) stovint. Rėmens dažnis: a) rečiau nei vieną kartą per mėnesį; b) 2 – 3 kartus per mėnesį; c) vieną kartą per savaitę; d) 2-3 kartus per savaitę; e) kiekvieną dieną. Rėmens graužimo trukmė a) mažiau 6 mėnesių b) nuo 6 iki 12 mėnesių c) nuo 12 iki 24 mėnesių d) nuo 24 iki 60 mėnesių e) virš 60 mėnesių. Rėmens intensyvumas vertintas balais (0–5).

2. Dispepsijos (virškinimo sistemos) simptomų vertinimo skalė (The gastrointestinal symptom rating scale GPRS). Šis klausimynas sukurtas JAV 1988 metais [182]. GERL sergantiems pacientams klinikinėje praktikoje, mokslinėse studijose pradėtas naudoti 1998 metais [162]. Klausimynas yra išverstas į daugelį pasaulio šalių, tarp jų ir į lietuvių kalbą pagal visus autorių keliamus reikalavimus. Vertinti šie simptomai:

A. Dispeptiniai simptomai: a) pykinimas, b) skausmas viršutinėje pilvo dalyje, c) pilnumo, blogo virškinimo, viršutinės pilvo dalies tempimo jausmas pavalgis d) pilvo pūtimas. Vertinti yra ar nėra simptomai.

B. „Pavojaus“ simptomai: disfagija, odinofagija. Vertinti yra ar nėra simptomai.

C. Lėtinė obstipacija. Vertinome, ar pacientą vargina virš 3 mėnesių trunkantis retas (mažiau 3 kartų per savaitę), apsunkintas tuštinimasis ar ne.

4.3.2. Endoskopinis stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos gleivinės pakitimų įvertinimas ir aprašymas

Visose studijose buvo atliekamas videoendoskopinis stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos tyrimas Olympus Exera aparatu. Duomenys buvo aprašomi atskirame protokole. Prieš endoskopinį tyrimą ryklės gleivinė buvo anestezuojama 10% lidokaino aerozoliu. Premedikacijai trankviliantai, spazmolitikai, analgetikai nebuvo skirti. Atskirai vertinti ir

aprašyti pakitimai stemplėje, skrandžio urve, kūne, pradinėje dvylikapirštės žarnos dalyje. Endoskopinio tyrimo metu imtos biopsijos ureaziniam testui, histologiniam skrandžio tyrimui pagal tarptautinės Sidnėjaus sistemos reikalavimus ir keturių kvadrantų biopsijos iš stemplės. Aptikus skrandžio opą, įtarus vėžinį susirgimą ar Bareto stemplę buvo imamos papildomos biopsijos.

Stemplėje vertiname šiuos pakitimus: erozinį ezofagitą, jo komplikacijas: opą, Bareto stemplę, striktūrą, kraujavimą bei stemplės navikus ir kitus požymius. Vertindami erozinį ezofagitą, remėmės Los Andželo klasifikacija (1994 m.) [116]. Jos pagrindinis vertinimo kriterijus yra erozija (gleivinės įtrūkimas). Tai aiškus, ribotas gleivinės defektas, padengtas baltu eksudatu ar be jo. Skiriami 4 sunkumo laipsniai:

- A. Viena ar kelios nesusiliejančios erozijos iki 5 mm ilgio
- B. Viena ar kelios nesusiliejančios erozijos virš 5 mm ilgio
- C. Susiliejančios erozijos, užimančios ne daugiau 75% spindžio
- D. Susiliejančios erozijos, užimančios daugiau 75% spindžio

Bareto stemplę diagnozavome stebėdami rausvos gleivinės plotą („liežuvėlį“) virš skrandžio ir stemplės jungties. Pagal rausvos gleivinės („liežuvėlio“) ilgį skyrėme ilgo segmento (daugiau 3 cm ilgio) ir trumpo segmento (iki 3 cm ilgio) Bareto stemplę. Visais atvejais, endoskopijos metu įtarus Bareto stemplę, buvo imamos biopsijos histologiniam ištyrimui pagal keturių kvadrantų taisyklę 1 cm atstumu virš Z linijos pagal Amerikos Gastroenterologų Kolegijos (AGC) rekomendacijas [186]. Skrandžio ir stemplės jungties ribą (Z liniją) vertiname esančią 0,5–2 cm virš proksimalinės skrandžio išilginių raukšlių dalies. Diafragmos stemplinės angos išvarža ir jos dydis vertinta tyrimo pabaigoje ištraukiant endoskopą. Išvaržą diagnozuodavome nustatę išilginių skrandžio raukšlių proksimalinę dalį aukščiau kaip 2 cm. virš diafragmos angos. Išvaržos dydis vertintas centimetrais.

Skrandžio gleivinės pakitimus vertiname pagal Sidnėjaus gastritų klasifikaciją [43]. Pakitimus atskirai vertiname skrandžio urve, kūne ir kardijoje, kuriuos aprašėme atskirame protokole. Remdamiesi šia sistema, vertiname šiuos požymius: eritema – difuzinis ar ribotas gleivinės paraudimas, aiškiai besiskiriantis nuo nepakitusios gleivinės; edema – difuzinis ar ribotas gleivinės paburkimas; grūdėtumas – smulkiais 1–2 mm grūdeliais nusėta gleivinė; gleivinės trapumas – kontakto metu lengviau nei įprastai pažeidžiama gleivinė; eksudatas – balkšvas ar gelsvas apnašas difuziškai ar ribotais ploteliais dengiantis gleivinę. Visi šie požymiai dažnai būna kartu, literatūros duomenimis yra gana subjektyvūs. Šiuos penkis požymius apjungėme į vieną grupę ir pavadino „nespecifiniai uždegimo požymiai“. Taip pat vertiname ir kitus uždegimo požymius: erozija – aiškus paviršinis 1–5 mm gleivinės

defektas, galintis būti be apnašo, su baltu, gelsvu ar tamsiai rausvu (hematinu) apnašu; hemoragijos – rausva ar tamsiai rausva gleivinės dėmė, atspindinti kraujo išsiliejimą gleivinėje, nesant jos defekto; opa – didesnis nei 5 mm diametro, lokalizuotas skrandžio ar dvylikapirštės žarnos gleivinės defektas, aiškiais kraštais ir turintis kraterį, apimantį gilesnius nei gleivinės sienelės sluoksnius. Gleivinės atrofija – net ir nedaug įpūtus oro stebimos blogiau išreikštos, plonesnės gleivinės raukšlės, matomas pogleivių kraujagyslių tinklas. Endoskopinio tyrimo metu vertinti ir kiti požymiai: polipai, skrandžio vėžys, varikozinės stemplės venos ir kt. Visi skrandžio bei stemplės piktybiniai susirgimai buvo patvirtinti histologiškai imant po 5–7 biopsijas iš opos kraštų ar navikinio darinio.

4.3.3. *H.pylori* diagnostika

H.pylori infekcija diagnozuota naudojant serologinį *H.pylori* tyrimą pirmoje studijoje ir ureazės testą bei histologinį tyrimus antroje ir trečioje studijose. Serologinis tyrimas buvo atliekamas specialiu testu Pyloriset (SureScreen Ltd, Anglija), imant kapiliarinį kraują ir stebint rausvos linijos atsiradimą esant teigiamam rezultatui. Ureaziniam testui imtos dvi skrandžio gleivinės biopsijos (viena iš skrandžio urvo, kita iš skrandžio kūno). Naudojome Lietuvoje registruotą ureazės testą Pronto Dry (Medical Instruments Corp., Šveicarija). Testą laikėme teigiamu, jei jis per tris valandas pakeisdavo spalvą iš geltonos į raudoną. Histologinis tyrimas atliktas pagal tarptautinės Sidnėjaus klasifikacijos reikalavimus imant po vieną biopsiją iš skrandžio urvo ir kūno gleivinių ir preparatus dažant hematoksilinu – eozinu ir Gimza metodais [43]. Histologinis preparatų ištyrimas atliktas KMUK patologijos klinikoje. Histologinius preparatus vertino vienas gydytojas-patologas D. Jančiauskas, kuris nežinojo kitų duomenų apie pacientą. Jei bent vienas iš minėtų testų buvo teigiamas, diagnozuotas infekuotumas *H.pylori*.

4.3.4. Morfologinė skrandžio ir stemplės gleivinių diagnostika

Šie tyrimai buvo atliekami antroje ir trečioje studijose, tik pastarojoje nebuvo tirama morfologija iš skrandžio urvo ir kūno gleivinių. Kiekvienam pacientui endoskopinio tyrimo metu standartinėmis žnyplėmis paėmėme du gleivinės gabalėlius iš skrandžio urvo, 2–3 cm nuo prievarties iš didžiosios ir mažosios kreivių, analogiškai po 2 gabalėlius iš skrandžio kūno vidurinio trečdalo ir kardijos 2 cm žemiau skrandžio – stemplės jungties gleivinės. Taip pat ėmėme po 2 gabalėlius iš stemplės – skrandžio jungties bei 2 gabalėlius iš stemplės 1 cm atstumu virš Z linijos. Įtarus Bareto metaplaziją buvo imamos papildomos biopsijos 1 cm atstumu iš metaplazinio epitelio pagal keturių kvadrantų taisyklę, atsižvelgiant į Amerikos

Gastroenterologų Kolegijos (AGC) rekomendacijas [186]. Gabalėlius iš atskirų vietų patalpinome į skirtingus buteliukus su neutralaus formalino tirpalu. Histologinė medžiaga *H.pylori* infekcijos diagnostikai buvo dažoma modifikuotu Gimzos metodu, gastrito ir ezofagito vertinimui – hematoksilino – eozino metodu. Žarninės metaplazijos skrandyje ir stemplėje vertinimui buvo dažoma Alcian Blue metodu. Taip mėlynai nudažius buvo matomos taurinės ląstelės. Histologinis preparatų ištyrimas atliktas KMUK patologijos klinikoje. Histologinius preparatus vertino ir aprašė vienas gydytojas-patologas D. Jančiauskas, jam nebuvo suteikiama jokia klinikinė informacija. Trečioje studijoje tiriant morfologiškai nustačius displaziją Bareto metaplazijos vietoje, morfologinis tyrimas buvo kartojamas po 2 mėnesių.

Skrandžio gleivinės pakitimai pagal savo intensyvumą vertinti trimis laipsniais pagal Sidnėjaus gastritų rekomendacijas, papildomai naudojant ir Hiustono vizualinę analogų skalę [43].

Vertinti šie požymiai: *H.pylori* kolonizacijos tankis: 0 – bakterijų neaptinkama, I laipsnio intensyvumas – matomos grupelėmis išsidėsčiusios bakterijos, apimančios mažiau nei vieną trečdalį matomos gleivinės paviršiaus. II laipsnio intensyvumas – stambiomis grupėmis išsidėsčiusios bakterijos, apimančios iki dviejų trečdalių matomos gleivinės. III laipsnio intensyvumas – difuziškai skrandžio gleivinę dengiančios bakterijos, apimančios daugiau nei du trečdalius matomos gleivinės. Limfocitų infiltracija (lėtinis uždegimas): 0 – nėra ar stebimi tik pavieniai limfocitai, I laipsnio intensyvumas – židininė limfocitų infiltracija, apimanti nedaugiau vieno trečdalo skrandžio gleivinės duobučių (foveolių), II laipsnio intensyvumas – limfocitų infiltracija, apimanti iki dviejų trečdalių skrandžio gleivinės duobučių paviršiaus. III laipsnio intensyvumas – limfocitų infiltracija, apimanti du trečdalius ir daugiau gleivinės. Infiltracija granuliocitais (uždegimo aktyvumas): 0 – granulocitų nėra, I laipsnio intensyvumas – židininė granulocitų infiltracija, apimanti ne daugiau vieno trečdalo skrandžio gleivinės duobučių (foveolių), II laipsnio intensyvumas – infiltracija granuliocitais, apimanti iki dviejų trečdalių skrandžio gleivinės duobučių paviršiaus. III laipsnio intensyvumas – infiltracija granuliocitais, apimanti du trečdalius ir daugiau gleivinės. Gleivinės atrofija – specializuotų liaukučių sumažėjimas ar visiškas išnykimas, taip pat vertinta trimis laipsniais: 0 – atrofinių pakitimų nėra, I laipsnio intensyvumas – lengvo, nežymaus intensyvumo liaukučių sumažėjimas, II laipsnio intensyvumas – vidutinio intensyvumo specializuotų liaukučių sumažėjimas, III laipsnio intensyvumas – visiškas liaukučių išnykimas. Žarninė metaplazija – žarninio tipo taurinių ląstelių buvimas, vertintas preparatus dažant Alcian Blue būdu, kuris įgalina lengvai atskirti

melsvai nusidažiusias taurines ląsteles. 0 – žarninės metaplazijos nėra, I laipsnio intensyvumas – nedideliais židinėliais išsidėsčiusios taurinės ląstelės, apimančios ne daugiau nei vienas trečdalis matomos gleivinės. II laipsnio intensyvumas – taurinės ląstelės, apimančios iki dviejų trečdalių skrandžio gleivinės, III laipsnio intensyvumas – taurinės ląstelės, apimančios daugiau nei du trečdalius matomos skrandžio gleivinės.

Vertinti šie stemplės gleivinės požymiai:

Limfocitų ir granuliocitų infiltracijos intensyvumas vertintas analogiškai kaip ir skrandžio gleivinės.

Eozinofilų infiltracija (ezofagito aktyvumas): 0 – nėra ar stebimi tik pavieniai eozinofilai, I° intensyvumas – židininė eozinofilų infiltracija, apimanti ne daugiau vieno trečdaliaus gleivinės, II° intensyvumas – eozinofilų infiltracija, apimanti iki dviejų trečdalių gleivinės, III° intensyvumas – infiltracija eozinofilais, apimanti du trečdalius ir daugiau gleivinės. Žarninė metaplazija vertinta stebint taurines ląsteles nudažius Alcian Blue metodu. Vertinta laipsniais pagal intensyvumą: I° – židininė metaplazija, kai stebimos pavienės taurinės ląstelės, II° – taurinės ląstelės stebimos iki dviejų trečdalių gleivinės, III° – taurinės ląstelės stebimos difuziškai gleivinėje.

4.4. Statistinė duomenų analizė

Visose trijose studijose statistinė duomenų analizė atlikta naudojantis statistinės programos paketu „SPSS for windows 11.5“. Apskaičiuota su 95 proc. pasikliautinumo intervalais. Darbe buvo skaičiuojama simptomų dažnumas, vidurkiai ($\bar{X}$), standartiniai nuokrypiai (SD). Skirtumai su reikšmingumo lygmeniu $p < 0,05$ laikyti patikimu.

Normaliojo pasiskirstymo (parametrinių) dviejų kiekybinių dydžių palyginimui buvo naudotas Student t kriterijus ir ANOVA analizė. Neparametrinių dviejų dydžių palyginimui naudoti Mann Whitney U ir Wilcoxon testai, o tarp kelių grupių – Kruskal–Wallis testas. Požymių tarpusavio priklausomumui įvertinti taikytas χ^2 kriterijus.

Norint išsiaiškinti veiksniai, įtakojančius sunkių GERL formų ir Bareto stemplės išsivystymą bei jos progresavimą, buvo atlikta logistinė regresinė analizė. Sudarytas matematinis modelis, leidžiantis pagal nepriklausomų kintamųjų (požymių) reikšmes prognozuoti priklausomojo kintamojo tikimybę. Šansų santykis (odds ratio) nurodomas logistinės regresijos lentelės skiltyje Exp (B). Prie jo būtina nurodyti koeficiento 95% pasikliautinąjį intervalą. Jei į šį intervalą patenka reikšmė 1, tai šansų santykio nėra. Kuo šansų santykis didesnis, tuo tiriamas kintamasis informatyvesnis.

5. Rezultatai

5.1. Erozinio ezofagito ir Bareto stemplės dažnumas tarp endoskopijai atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų

Įtraukdami pacientus į klinikinę studiją, vadovavomės metodinėje dalyje aprašytais kriterijais. Tyrime dalyvavo 4032 pacientai, kurių amžius buvo nuo 22 iki 84 metų, amžiaus vidurkis (AV) – $45,13 \pm 16,17$ metų. Tyrime dalyvavo 2431 (60,4 %) moterų ir 1596 (39,6%) vyrai (santykis 1,52: 1). Moterų ir vyrų amžiaus vidurkis statistiškai patikimai nesiskyrė: $44,18 \pm 13,0$; $46,01 \pm 12,1$; $p > 0,05$. Iš visų tyrime dalyvavusių tik kiek daugiau nei pusei (2328; 57,7%) buvo nustatytas vienas ar keli stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos endoskopiniai pakitimai (3 lentelė). Šie pakitimai vyrams (69,23%) statistiškai patikimai diagnozuoti dažniau ($p < 0,0001$) nei moterimis (50,11%). Daugiau nei viena endoskopinė diagnozė buvo nustatyta 396 (9,82%) pacientams. Vyrams endoskopiniai pakitimai, išskyrus erozinį gastritą ir/ar duodenitą, statistiškai patikimai nustatyti dažniau nei moterims ($p < 0,01$) (4 lentelė).

Opaligė diagnozuota 950 (23,56%) tirtų pacientų. Dvylikapirštėje žarnoje (502; 12,5%) opų nustatyta daugiau nei skrandyje (448; 11,1%), tačiau sergamumo statistinio skirtumo nenustatyta ($p=0,062$). Sergantys skrandžio opalige statistiškai patikimai buvo vyresni nei dvylikapirštės žarnos opaligės atveju ($60,3 \pm 12,0$; $48,7 \pm 14,5$; $p < 0,0001$). Vyrai statistiškai patikimai dažniau nei moterys sirgo tiek dvylikapirštės žarnos (19,23%; 9,05%; $p=0,0001$), tiek ir skrandžio opa (12,66%; 10,2%; $p=0,013$). Endoskopijos metu 58 (1,44%) pacientams nustatyti morfologiškai patvirtinti piktybiniai susirgimai. Įvairios lokalizacijos skrandžio vėžys diagnozuotas 46 (1,1%) ligoniams, iš jų 31 (2,0%) vyrui ir 14 (0,58%) moterų ($p < 0,0001$). Stemplės piktybinių navikų diagnozuota (12; 0,3%) statistiškai patikimai ($p < 0,0001$) mažiau nei skrandžio (46; 11%). Visiems stemplės vėžiu sirgusiems pacientams morfologiškai diagnozuota plokščialąstelinė karcinoma. Stemplės vėžiu dažniau sirgo vyrai ($p=0,011$). Sergančių stemplės vėžiu amžiaus vidurkis ($67,6 \pm 15,4$) buvo didesnis nei sergančių skrandžio vėžiu ($59,5 \pm 11,9$) ($p < 0,0001$).

Iš tyrime dalyvavusių asmenų erozinis ezofagitas nustatytas 474 (11,75%) pacientams. Sirgusių eroziniu ezofagitu amžiaus vidurkis buvo $45,6 \pm 15,2$. Sirgo 279 (17,48%) vyrai, AV

48,2±11,2 m. statistiškai patikimai ($p < 0,0001$) daugiau nei moterys – 195 (8,02%), AV 43,7±16,2 m. Vyrai, statistiškai patikimai dažniau nei moterys, sirgo tiek lengva (10,27%; 6,58%; $p < 0,0001$), tiek ir sunkia (7,21%; 1,44%; $p < 0,0001$) erozinio ezofagito forma. Sirgusieji lengva erozinio ezofagito (A ir B laipsnių) forma AV 52,67±10,88 statistiškai patikimai ($p < 0,0001$) buvo jaunesni nei sunkia (C ir D laipsnių) forma AV 58,67±11,32.

Vertindami erozinio ezofagito sunkumo laipsnį pagal Los Andželo klasifikaciją, lengvą ezofagitą (A ir B laipsnius) nustatėme statistiškai patikimai ($p < 0,0001$) dažniau nei sunkų (C ir D laipsnių) (2 paveikslas). Iš 474 erozinio ezofagito sirgusių ligonių komplikacijos buvo nustatytos 92 asmenims. Tai sudaro 19,4% tarp erozinio ezofagito sergančių ligonių ir 2,3% visų tirtųjų. Dažniausiai nustatyta erozinio ezofagito komplikacija buvo stemplės opa (46; 9,7%), retesnė – Bareto stemplė (33; 6,96%). Stemplės striktūra (10; 2,11%) ir kraujavimas iš stemplės (3; 0,63%) diagnozuoti žymiai rečiau. Visų komplikacijų skaičius sergantiems erozinio ezofagitu statistiškai patikimai dažniau buvo diagnozuotas esant sunkiam (C ir D laipsnių) nei lengvam (A ir B laipsnių) eroziniam ezofagitui ($p < 0,01$) (5 lentelė).

Tarp komplikacijų didžiausias dėmesys buvo skirtas priešvėžinio susirgimo – Bareto stemplės – sergamumo analizei. Bareto stemplė, patvirtinta histologiškai, nustatyta 33 (0,82%) tyrime dalyvavusiems asmenims ir 6,96% tarp sergančių erozinio ezofagitu. Septyniems pacientams endoskopiškai buvo įtarta Bareto stemplė, tačiau histologiškai nebuvo patvirtinta. Bareto stemple sirgusių amžius buvo nuo 41 iki 83, amžiaus vidurkis 62,67±11,75 metai. Tarp pacientų buvo 11 (33,3%) moterų ir 22 (66,7%) vyrai. Moterų amžiaus vidurkis 62,0±13,24 m., vyrų – 63,0±11,25m. ($p=0,822$). Ištyrus histologiškai metaplazinį stemplės epitelį, displazija bei stemplės adenokarcinoma nenustatyta.

Sergantiems erozinio ezofagitu ir Bareto stemple pacientams analizavome *H.pylori* bakterijos ir diafragmos stemplinės angos išvaržos, kaip galimų predisponuojančių veiksnių šių ligų išsivystymui, ryšį. Gautuose rezultatuose nustatėme aukštą infekuotumą *H.pylori* bakterija tarp erozinio ezofagito sergančių pacientų 317 (67,55%) bei žymiai mažesnę sergantiems Bareto stemple – 14 (42,7%). *H.pylori* infekcija nustatyta dažniau moterims – 135 (67,23%) nei vyrams – 182 (65,23%), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai patikimas ($p < 0,05$). Ištyrėme, kad infekuotumas *H.pylori* bakterija buvo atvirkščiai proporcingas erozinio ezofagito sunkumui ir Bareto stemplės atvejui ($p < 0,001$) (3 paveikslas). *H.pylori* infekcijos dažnis statistiškai patikimai skyrėsi tarp sergančių Bareto stemple, sunkios erozinio ezofagito formos grupių ir lengvos formos erozinio ezofagito grupių. Tačiau infekuotumas *H.pylori*

nesiskyrė sergantiems lengvu eroziniu ezofagitu (A ir B laipsniais) bei sunkiu eroziniu ezofagitu (C ir D laipsniais).

Diafragmos stemplinės angos išvaržą nustatė 1471 (36,5%) tirtam pacientui ir 423 (89,2%) sirgusiems eroziniu ezofagitu. Ją nustatė 84% sergantčių A laipsnio ir 88% – B laipsnio eroziniu ezofagitu. Išvaržą nustatė visiems (100%) sunkiu eroziniu ezofagitu (C ir D laipsnių) ir Bareto stemple sergantiems pacientams. Taip pat nustatė tiesioginį ryšį tarp erozinio ezofagito sunkumo ir diafragmos stemplinės angos išvaržos dydžio ($\chi^2=8,247$; $p < 0,0001$). Skirtumas statistiškai patikimas tarp visų grupių ($p < 0,0001$), išskyrus Bareto stemplės ir erozinio ezofagito D laipsnio pacientų grupes ($p=0,761$). Didžiausias išvaržos dydžio vidurkis nustatytas sergantiems Bareto stemple – 2,64 cm., mažiausias – sergantiems A laipsnio (0,8 cm) ir B laipsnio (1,24 cm) eroziniu ezofagitu (3 paveikslas).

3 lentelė. Endoskopiniai požymiai tarp viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomus turinčių pacientų (n=4032)

Endoskopinis požymis	Endoskopinio požymio dažnis tarp vyrų		Endoskopinio požymio dažnis tarp moterų		Skirtumo palyginimas p
	n	%	n	%	
Erozinis ezofagitas	279	17,48	195	8,02	$P < 0,001^*$
Bareto stemplė	22	1,38	11	0,45	$P=0,0017^*$
Erozinis gastritas ir/ar duodenitas	397	24,87	700	28,79	$P=0,006^*$
Dvylikapirštės žarnos opa	307	19,23	220	9,05	$P=0,0001^*$
Skrandžio opa	202	12,66	246	10,12	$P=0,013^*$
Skrandžio vėžys	32	2,0	14	0,58	$P < 0,0001^*$
Stemplės vėžys	9	0,56	3	0,12	$P=0,011^*$
Kita (polipai, varikozinės venos ir kt.)	151	9,46	171	7,03	$P=0,0061^*$
Norma ar nespecifiniai pakitimai	491	30,76	1213	49,89	$P < 0,0001^*$

* skirtumas statistiškai patikimas

4 lentelė. Endoskopinių požymių (n;%) pasiskirstymas pagal lytį ir klinikinę diagnozę tarp moterų (n=2431) ir vyrų (n=1596) su viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomais

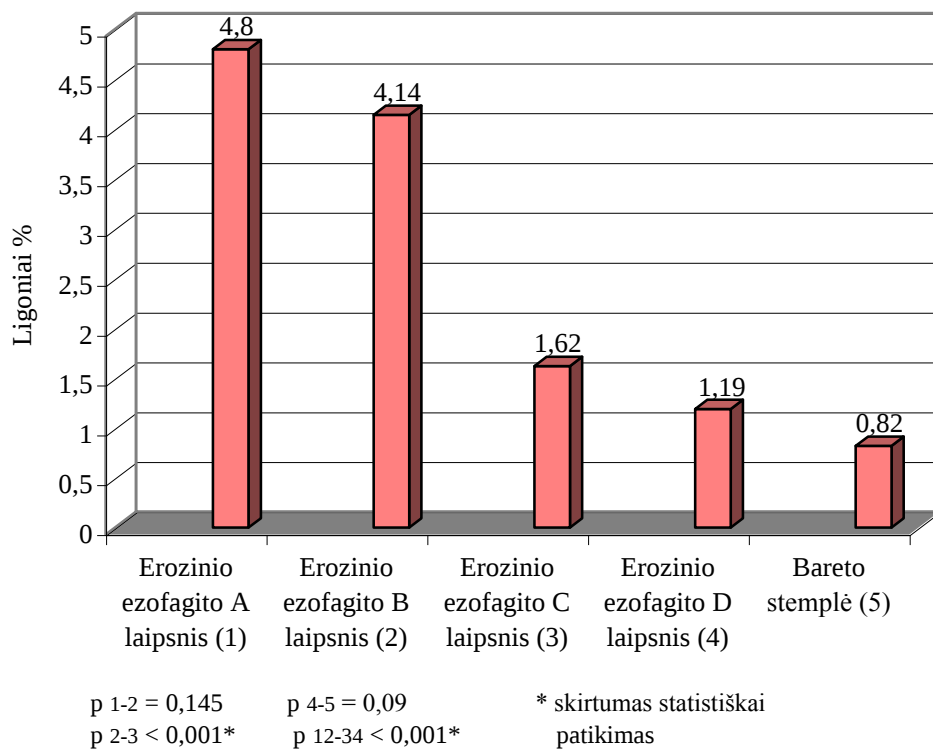
Endoskopinis požymis	Ligonių skaičius	%	Vidutinis amžius
Erozinis ezofagitas	474	11,75	45,6±15,2
Bareto stemplė	33	0,82	62,7±11,8
Erozinis gastritas ir/ar duodenitas	1097	29,1	41,0 ±14,7
Dvylikapirštės žarnos opa	502	12,5	48,7 ±14,5
Skrandžio opa	448	11,1	60,3±12,0
Skrandžio vėžys	46	1,1	59,5±11,9
Stemplės vėžys	12	0,29	67,6±15,4
Kita (polipai, varikozinės venos ir kt.)	322	7,9	40,6±12,1
Norma ar nespecifiniai pakitimai	1704	42,3	36,3±15,7

* skirtumas statistiškai patikimas

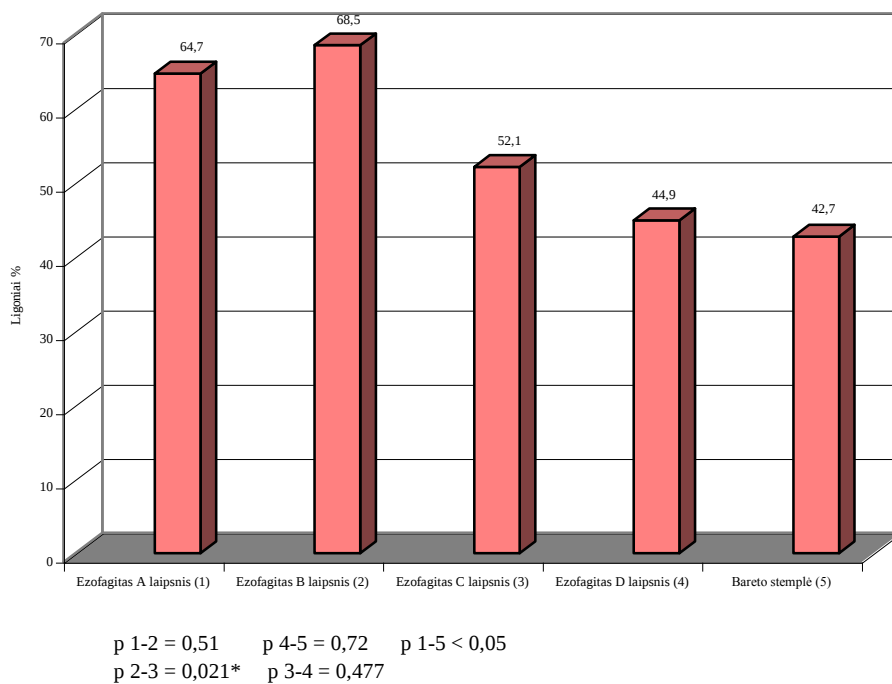
5 lentelė. Komplikacijų dažnis priklausomai nuo erozinio ezofagito sunkumo

Erozinio ezofagito komplikacijos	Lengvas ezofagitas (A ir B laipsniai)		Sunkus ezofagitas (C ir D laipsniai)		Patikimumo lygmuo p
	n	%	n	%	
Bareto stemplė	5	1,39	28	24,78	<0,0001*
Stemplės opa	6	1,66	40	35,39	<0,0001*
Kraujavimas iš stemplės	0	0	3	2,65	0,0133*

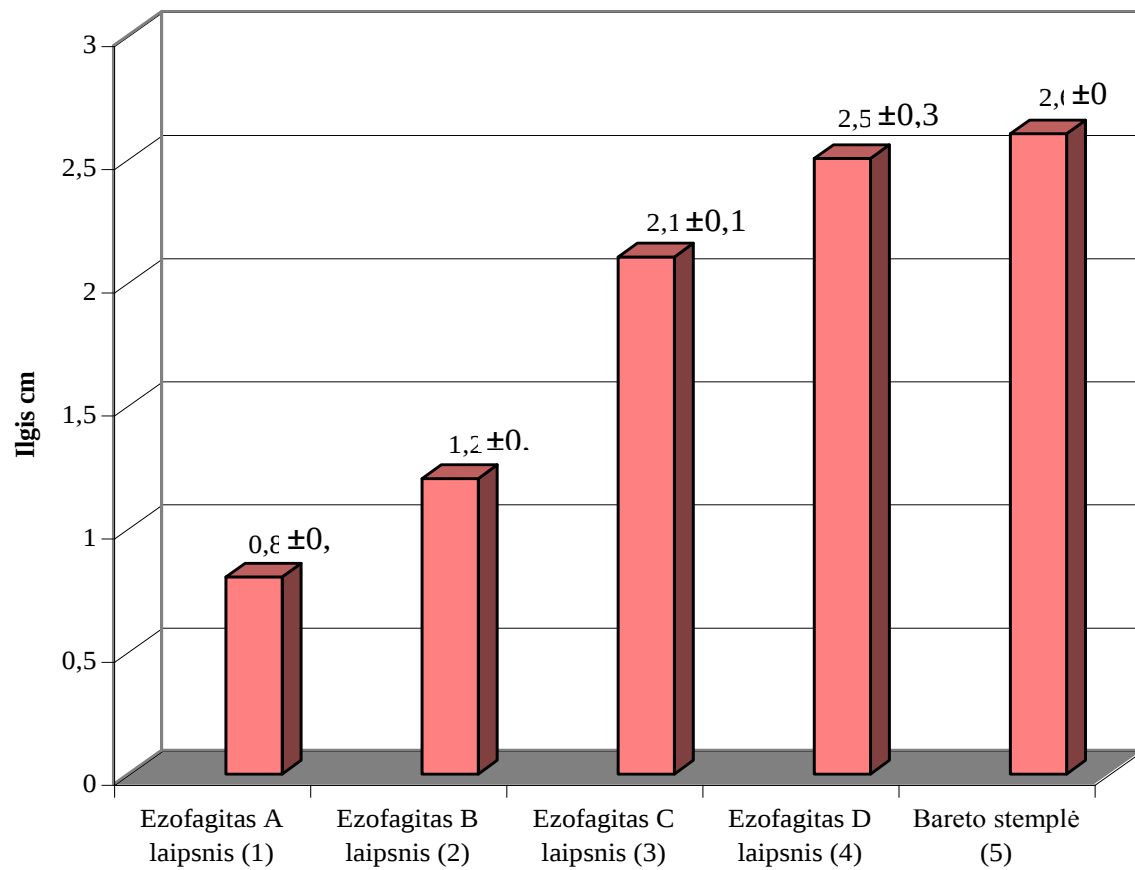
* skirtumas statistiškai patikimas



2 pav. Erozinio ezofagito atskirų laipsnių ir Bareto stemplės dažnumas tarp endoskopijai atsiųstų ligonių



3 pav. Infekuotumas *H.pylori*, sergantiems įvairaus sunkumo eroziniu ezofagitu ir Bareto stemplės atveju



$p_{1-2} = 0,51$ $p_{3-4} = 0,477$ $p_{1-5} < 0,0001^*$
 $D_{2-3} = 0,021^*$ $D_{4-5} = 0,73$

4 pav. Diafragmos stemlinės angos išvaržos dydis priklausomai nuo ezofagito sunkumo ir Bareto stemplės atveju

5.2. Ligonių, sergančių įvairaus sunkumo GERL formomis, klinikinių, endoskopinių ir morfologinių požymių palyginamoji analizė

5.2.1. GERL sergančių ligonių demografinių rodiklių analizė

Tyrime dalyvavo 222 ligoniai, kurių amžius buvo nuo 26 iki 82 metų, amžiaus vidurkis (AV) – $55,99 \pm 12,88$ metų. Tarp ligonių buvo 100 (45%) moterų ir 122 (55%) vyrai. Moterų amžiaus vidurkis – $57,44 \pm 12,432$, vyrų – $54,8 \pm 13,17$ metų ($p=0,128$). Pagal endoskopinius duomenis visi pacientai buvo suskirstyti į 6 grupes: NERL grupė – pacientai be endoskopinių stemplės pakitimų, kurie skundžiasi tipiniais reflukso simptomais, keturios įvairaus sunkumo erozinio ezofagito (A, B, C ir D laipsnių) pacientų grupės, Bareto stemplės grupė – pacientai, kuriems žarninė metaplazija stemplėje patvirtinta endoskopiškai ir histologiškai. Atskirų grupių charakteristika pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. Ligonių, sergančių GERL, demografinių rodiklių palyginimas atskirose grupėse

Charakteristika	NERL(1)	Ezofagito A laipsnis(2)	Ezofagito B laipsnis(3)	Ezofagito C laipsnis(4)	Ezofagito D laipsnis(5)	BS(6)	P
Ligonų sk., n	39	40	40	34	36	33	$p<0,05$ tarp kitų grupių
Vyrų AV $\pm$ sd.	$47,23 \pm 14,79$	$51,23 \pm 14,23$	$49,78 \pm 12,94$	$53,39 \pm 9,4$	$58,48 \pm 13,34$	$63,0 \pm 11,25$	$P_{1,3-5,6} < 0,01^*$; $P_{6-2,4} < 0,05^*$; $p > 0,05$ tarp kitų grupių
Moterų AV $\pm$ sd.	$53,23 \pm 13,79$	$55,75 \pm 11,53$	$61,35 \pm 10,15$	$62,09 \pm 12,0$	$55,8 \pm 11,62$	$62,0 \pm 13,24$	$P_{1-3,4,6} < 0,05^*$; $P < 0,05$ tarp kitų grupių
Bendras AV $\pm$ sd.	$51,23 \pm 14,23$	$54,98 \pm 12,34$	$54,7 \pm 13,05$	$56,21 \pm 10,94$	$57,36 \pm 12,55$	$62,67 \pm 11,75$	$P_{6-1,2,3,4} < 0,05^*$; $P_{1-5} = 0,036^*$; $p > 0,05$ tarp kitų grupių
KMI $\pm$ sd	$26,78 \pm 4,61$	$27,54 \pm 3,52$	$28,67 \pm 3,87$	$28,26 \pm 2,67$	$28,88 \pm 3,06$	$29,33 \pm 3,75$	$P_{1-4,5,6} < 0,05^*$; $P_{2-6} = 0,039^*$; $p > 0,05$ tarp kitų grupių

* skirtumas statistiškai patikimas.

Pagal ligonių skaičių ligonių grupės buvo homogeniškos ($p < 0,05$). Bendras amžiaus vidurkis sergantiems Bareto stemple statistiškai patikimai ($p < 0,05$) buvo didesnis nei sergantiems NERL ir A, B, C laipsnių eroziniu ezofagitu. Sergantys NERL taip pat buvo jaunesni ($p=0,036$) nei sergantys D laipsnio eroziniu ezofagitu. Moterų amžiaus vidurkis sergantiems NERL statistiškai patikimai ($p < 0,05$) buvo mažesnis nei sergantiems B, C laipsnių eroziniu ezofagitu bei Bareto stemple. Vyrai, sergantys Bareto stemple ir D laipsnio eroziniu ezofagitu, statistiškai patikimai ($p < 0,01$) buvo vyresni nei sergantys NERL ar B laipsnio eroziniu ezofagitu. Sergančių Bareto stemple amžiaus vidurkis buvo didesnis ($p < 0,05$) nei sergančių A ir C laipsnių eroziniu ezofagitu.

Sergančių GERL vidutinis KMI buvo $28,21 \pm 3,72$, jo vidurkis statistiškai patikimai skyrėsi ($p=0,036$). Analizuojant KMI atskirose grupėse, statistiškai patikimas skirtumas nustatytas tarp sergančių Bareto stemple ir lengviausių GERL formų: NERL ($p=0,004$) ir erozinio ezofagito A laipsnio ($p=0,039$) bei sergančių NERL ir erozinio ezofagito B ($p=0,023$) ir D ($p=0,014$) laipsnių. Tarp kitų atskirų grupių statistiškai patikimo skirtumo nebuvo.

Visų ligonių pasiskirstymas pagal GERL sunkumą ir lytį pateiktas 7 lentelėje.

7 lentelė. Ligonų, sergančių GERL, pasiskirstymas pagal ligos sunkumą ir lytį

GERL forma	Vyras	Moteris	p
NERL	13 (33,3%)	26 (66,7%)	0,003*
Ezofagito A laipsnis	20 (50%)	20 (50%)	0,495
Ezofagito B laipsnis	23 (57,5%)	17 (42,5%)	0,704
Ezofagito C laipsnis	23 (67,6%)	11 (32,4%)	0,091
Ezofagito D laipsnis	21 (58,3%)	15 (41,7%)	0,638
Bareto stemplė	22 (66,7%)	11 (33,3%)	0,126
Bendras	122 (55%)	100 (45%)	

* skirtumas statistiškai patikimas

Didesnę pacientų dalį (55%) sudarė vyrai. Moterų ir vyrų sergamumas įvairaus laipsnio eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple buvo panašus ir statistiškai patikimai nesiskyrė ($p > 0,05$), o lengviausia GERL forma – NERL, moterys sirgo dažniau nei vyrai ($p=0,003$). Vyrų ir moterų amžiaus vidurkis sergantiems GERL statistiškai patikimai nesiskyrė ($p=0,128$). Tyrimo dalyvavusių ligonių pasiskirstymas pagal amžių ir lytį pateiktas 8 lentelėje. Moterys,

sergančios ezofagito B ir C laipsniais, statistiškai patikimai buvo vyresnės nei vyrai, tuo tarpu moterų ir vyrų, sirgusių kitomis GERL formomis, amžiaus vidurkis statistiškai patikimai nesiskyrė.

8 lentelė. Įvairiomis GERL formomis sergančių ligonių pasiskirstymas pagal amžiaus vidurkį ir lytį

GERL forma	Pagal lytį AV		P
	Vyras	Moteris	
NERL	47,23±14,79	53,23±13,79	0,219
Ezofagito A laipsnis	54,2±13,36	55,75±11,53	0,697
Ezofagito B laipsnis	49,78±12,94	61,35±10,15	0,004*
Ezofagito C laipsnis	53,39±9,4	62,09±12,0	0,027*
Ezofagito D laipsnis	58,48±13,34	55,8±11,62	0,535
Bareto stemplė	63,0±11,25	62,0±13,24	0,822
Bendras	54,8±13,17	57,44±12,43	0,129

* skirtumas statistiškai patikimas

5.2.2. Klinikinių požymių ir GERL ryšys

Norėdami įvertinti atskirų veiksnių ryšį su GERL sunkumu, palyginome lėtinio vidurių užkietėjimo, rūkymo, diafragmos stemplinės angos išvaržos ir infekuotumo *H.pylori* bakterija dažnį sergantiems įvairiomis GERL formomis. Šie duomenys pateikti 9 lentelėje.

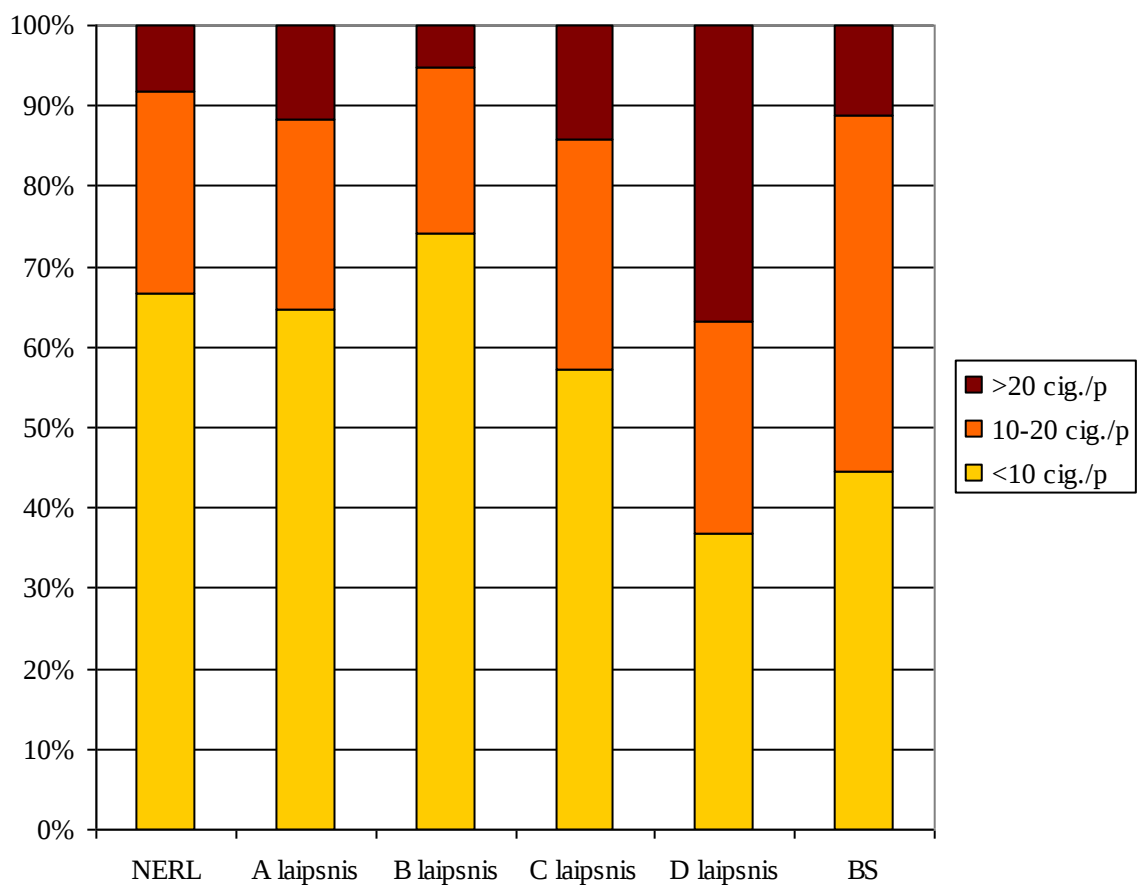
9 lentelė. Klinikinių požymių ir įvairaus sunkumo GERL ryšys (Kruskal-Wallis testas)

Veiksnyss	NERL(1)	Ezofagito A laipsnis (2)	Ezofagito B laipsnis (3)	Ezofagito C laipsnis (4)	Ezofagito D laipsnis (5)	BS(6)	P
Rūkymas	7(17,9%)	17(42,5%)	15(37,5%)	18(52,9%)	19(52,8%)	18(54,5%)	P1- 2,3,4,6<0,01*; p>0,05 tarp kitų grupių
Diafragmos stemplinės angos išvarža	21(53,8%)	31(77,5%)	33(82,5%)	34(100%)	34(94,4%)	33(100%)	P2-4,6<0,05*; P1-4,5,6<0,01* p>0,05tarp kitų grupių
Infekuotumas <i>H.pylori</i>	33(84,6%)	33(82,6%)	28(70%)	15(44,1%)	17(47,2%)	13(39,4%)	P1,2,3- 4,5,6<0,01* p>0,05 tarp kitų grupių

* skirtumas statistiškai patikimas

Diafragmos stemplinės angos išvaržos ($p < 0,001$, $\chi^2=9,091$) dažnis sergančių sunkia GERL forma (C ir D laipsnių erozinio ezofagitu) bei Bareto stemple statistiškai patikimai buvo didesnis nei sergančių NERL ($p<0,01$) bei erozinio ezofagito A laipsniu ($p<0,05$). Infekuotumo *H.pylori* bakterija dažnis sergančių sunkia GERL forma (C ir D laipsnių erozinio ezofagitu) bei Bareto stemple statistiškai patikimai ($p<0,01$) buvo mažesnis nei sergančių lengva GERL forma (NERL, A ir B laipsnių erozinio ezofagitu). Sergantys NERL statistiškai patikimai ($p<0,01$) rūkė mažiau nei kitomis GERL formomis (erozinio ezofagito A, B, C laipsnių ir Bareto stemple). Rūkė bent vieną cigaretę per dieną 94 ligoniai. Rūkančių amžiaus vidurkis buvo $54,89 \pm 10,88$ metai, nerūkančių – $56,7 \pm 11,4$ metai ($p=0,234$). Tarp vyrų rūkė 61 asmuo, tarp moterų – 33 asmenys ($p=0,009$). Surūkomų cigarečių skaičius per dieną statistiškai patikimai ($p=0,034$) buvo didesnis esant sunkesnei GERL formai (5 paveikslas).

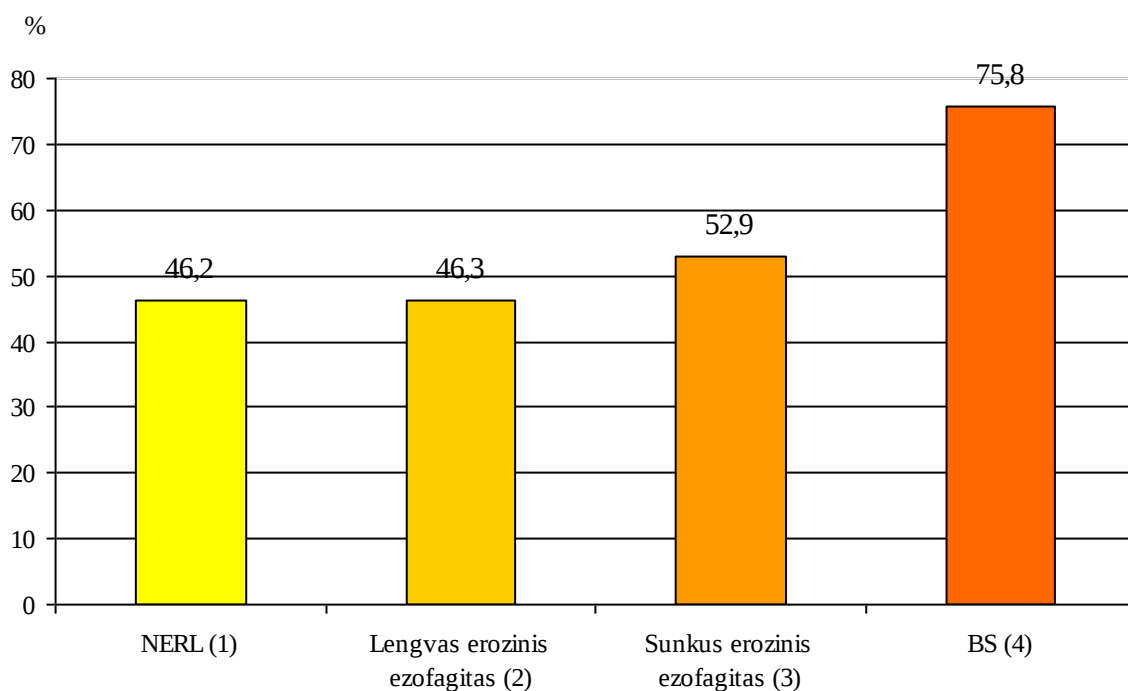
Lėtinis vidurių užkietėjimas nustatytas 51 (22,9%) pacientui, sergančiam GERL. Obstipacijos dažnis tarp grupių statistiškai patikimai nesiskyrė ($p=0,255$).



$\chi^2=12,531$ $p=0,034$

5 pav. Ligonų pasiskirstymas pagal surūkomų cigarečių skaičių per parą sergant įvairaus sunkumo GERL ir Bareto stemple

Analizuodami rėmens trukmę ligoniams, sergantiems GERL, erozinio ezofagito A ir B laipsnius apjungėme į vieną lengvo ezofagito grupę, o C ir D laipsnius – į sunkaus ezofagito grupę. Palyginę rėmens trukmę virš 24 mėn. nustatėme, kad sergantys Bareto stemple rėmens graužimu statistiškai patikimai skundėsi ilgiau nei sergantys NERL, lengvu ar sunkiu eroziniu ezofagitu. Rėmens trukmė (>24 mėn.) statistiškai patikimai nesiskyrė sergančių NERL, lengvu ir sunkiu eroziniu ezofagitu (6 pav.).



$P_{1-2}=0,65$

$P_{2-3}=0,23$

$P_{1-3}=0,31$

$P_{2-4}=0,004^*$

$P_{2-4}=0,01^*$

$P_{3-4}=0,046^*$

* skirtumas statistiškai patikimas

6 pav. Ilgalaikio rėmens (> 24 mėnesių) palyginimas tarp sergančių lengvu (A ir B laipsnių), sunkiu (C ir D laipsnių) eroziniu ezofagitu bei Bareto stemple

5.2.3. Klinikinių simptomų analizė

Sergančių GERL pagrindinis, labiausiai specifiškas ir dažniausiai sutinkamas simptomas yra rėmuo. Vertinant jo intensyvumą, nepastebėta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sergančių skirtingomis GERL formomis (10 lentelė).

10 lentelė. Rėmens intensyvumo palyginimas priklausomai nuo GERL formos

GERL forma	X SD
NERL	3,03±0,932
Ezofagito A laipsnis	2,85±1,122
Ezofagito B laipsnis	2,93±0,997
Ezofagito C laipsnis	3,24±0,855
Ezofagito D laipsnis	3,00±0,986
Bareto stemplė	2,73±1,126

P > 0,05 tarp visų grupių

Analizuodami rėmens pobūdį, nustatėme, kad dažniausiai rėmuo pacientus vargino po valgio dienos metu – 93 (41,9 proc.), rečiau – nakties metu – 86 (38,8 proc.) atvejais. Rečiausiai rėmuo pasireiškė stovimoje padėtyje – 43 (19,4 proc.) atvejais. Sergant sunkiu eroziniu ezofagitu (C ir D laipsnių) ir Bareto stemple, rėmuo statistiškai patikimai ($p < 0,05$) labiau vargino nakties metu nei sergant NERL.

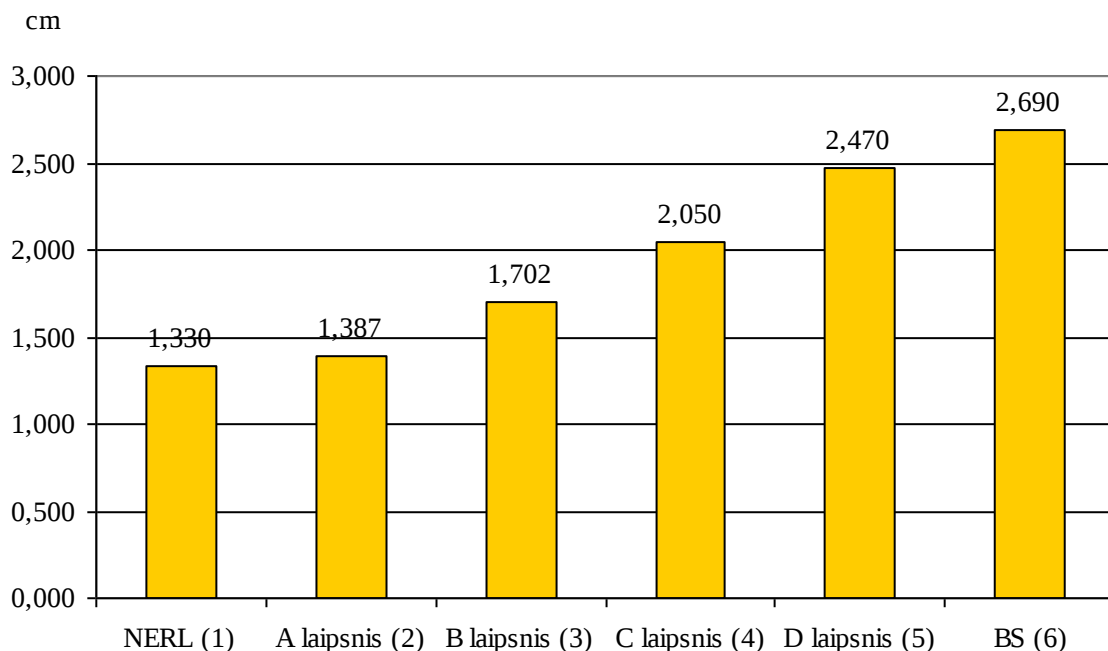
Klinikinių simptomų pasireiškimo dažnis sergantiems įvairaus sunkumo GERL pateiktas 11 lentelėje. Joje matome, kad visų klinikinių simptomų dažniai nesiskyrė sergant įvairaus sunkumo GERL ($p > 0,1$).

11 lentelė. Įvairiomis GERL formomis sergančių klinikinių simptomų dažnis

Požymis	NERL	Ezofagito A laipsnis	Ezofagito B laipsnis	Ezofagito C laipsnis	Ezofagito D laipsnis	BS	P
Skausmas epigastriume	13(33,3%)	18(45,0%)	14(35,0%)	16(47,1%)	17(47,2%)	16(48,5%)	0,628
Pykinimas	19(48,7%)	20(50%)	16(40%)	17(50%)	22(61,1%)	14(42,4%)	0,549
Pilvo pūtimas	28(71,8%)	31(77,5%)	27(67,5%)	20(58,8%)	22(61,1%)	22(66,7%)	0,549
Disfagija	15(38,5%)	13(32,5%)	9(22,5%)	12(35,3%)	11(30,5%)	16(48,5%)	0,129
Odinofagija	11(28,2%)	9(22,5%)	5(12,5%)	11(32,4%)	7(19,4%)	10(30,3%)	0,131

5.2.4. Endoskopinio tyrimo duomenys

Endoskopinio tyrimo metu vertinti visi stemplės ir skrandžio endoskopiniai požymiai. Pagal stemplės gleivinės pažeidimo pobūdį pacientai buvo suskirstyti į 6 grupes. GERL komplikacijų dažnis ir pobūdis sergant atskiromis GERL formomis pateiktas 6 paveiksle. Diafragmos stemplinės angos išvarža nustatyta 190 (85,6 proc.) GERL sergančių pacientų. Ji buvo diagnozuota visiems Bareto stemple sergantiems ligoniams, 97,1 proc. – sunkaus ir 85 proc. – lengvo erozinio ezofagito atvejais. Tik kiek daugiau nei pusei (53,8 proc.) ligonių, sirgusių neerozine GERL forma, buvo stebima diafragmos stemplinės angos išvarža. Išvaržos dydžio vidurkio ir atskirų GERL formų ryšys pavaizduotas 7 paveiksle.



$p_{1-2}=0,538$ $p_{2-3}=0,026^*$ $p_{3-4}=0,021^*$

$p_{4-5}=0,021^*$ $p_{5-6}=0,203$ $p_{1-6}=0,0001^*$

* skirtumas statistiškai patikimas

7 pav. Diafragmos stemplinės angos išvaržos dydžio (cm) ir GERL sunkumo ryšys

Rezultatuose stebime, kad kuo didesnė diafragmos stemplinės angos išvarža, tuo statistiškai patikimai sunkesnė GERL forma nustatyta, t.y. nustatytas tiesioginis ryšys tarp išvaržos dydžio ir GERL sunkumo. Statistiškai patikimas skirtumas stebėtas tarp visų grupių, išskyrus tarp Bareto stemplės ir D laipsnio erozinio ezofagito bei NERL ir A laipsnio erozinio ezofagito grupių.

Endoskopijos metu skrandyje vertinome šiuos požymius: erozijas, tulžies refliuksą, skrandžio atrofiją, eritemą ir kitus nespecifinius požymius. Tulžies refliuksas, esant Bareto stemplei (69,7 proc.) ir sunkiam eroziniam ezofagitui (C ir D laipsnių) (65,4 proc.) buvo stebimas statistiškai patikimai ($p<0,01$) dažniau nei NERL (33,3 proc.) ir lengvo erozinio ezofagito (A ir B laipsnių) (37,5 proc.) atveju. Kitų skrandžio endoskopinių požymių (skrandžio gleivinės erozijos, atrofijos ir eritemos) dažnis buvo panašus visose grupėse, skirtumas statistiškai buvo nereikšmingas.

5.2.5. *H.pylori* infekcijos analizė tarp sergančių GERL

Iš visų 222 tyrime dalyvavusių, 139 (62,6 proc.) asmenys buvo infekuoti *H.pylori* bakterija, iš jų 62 (62%) moterys (AV $56,42\pm13,12$) ir 122 (63,1%) vyrai (AV $54,13\pm10,44$), $p=0,29$. Norėdami išanalizuoti sergantiems GERL pacientams *H.pylori* infekcijos įtaką skirtingos lokalizacijos skrandžio uždegimo atsiradimui ir galimą šios infekcijos ryšį su kardito bei GERL išsivystymu bei jos formos sunkumu, palyginome *H.pylori* užkrėstų ir neužkrėstų pacientų histologinius uždegimo požymius skrandžio urve, kūne ir kardiijoje. Skrandžio uždegimo histologinių požymių vidutiniai dydžiai pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. *H.pylori* užkrėstų ir neužkrėstų pacientų, sergančių GERL, histologinių uždegimo požymių skrandyje palyginimas

Histologinis požymis	Intensyvumas $\bar{x} \pm SD$		p
	<i>H.pylori</i> (+)	<i>H.pylori</i> (–)	
<u>1. Skrandžio urvo gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	1,37 $\pm$ 0,86	0,0 $\pm$ 0,0	<0,0001*
Limfocitų infiltracija	1,27 $\pm$ 0,52	0,86 $\pm$ 0,54	<0,0001*
Granuliocitų infiltracija	1,35 $\pm$ 0,76	0,61 $\pm$ 0,69	<0,0001*
Atrofija	0,2 $\pm$ 0,43	0,2 $\pm$ 0,41	0,705
Žarninė metaplazija	0,22 $\pm$ 0,53	0,23 $\pm$ 0,526	0,705
<u>2. Skrandžio kūno gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	1,41 $\pm$ 0,89	0,0 $\pm$ 0,0	<0,0001*
Limfocitų infiltracija	1,14 $\pm$ 0,54	0,72 $\pm$ 0,63	<0,0001*
Granuliocitų infiltracija	1,12 $\pm$ 0,81	0,47 $\pm$ 0,67	<0,0001*
Atrofija	0,37 $\pm$ 0,49	0,127 $\pm$ 0,53	0,129
Žarninė metaplazija	0,24 $\pm$ 0,51	0,31 $\pm$ 0,58	0,412
<u>3. Skrandžio kardijos gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	1,29 $\pm$ 0,97	0,0 $\pm$ 0,0	<0,0001*
Limfocitų infiltracija	1,14 $\pm$ 0,63	0,81 $\pm$ 0,67	<0,0001*
Granuliocitų infiltracija	1,16 $\pm$ 0,86	0,59 $\pm$ 0,75	<0,0001*
Atrofija	0,27 $\pm$ 0,47	0,16 $\pm$ 0,36	0,079
Žarninė metaplazija	0,19 $\pm$ 0,51	0,16 $\pm$ 0,48	0,469

* skirtumas statistiškai patikimas

H.pylori infekuotiems pacientams tiek limfocitų, tiek granuliocitų infiltracija visose skirtingose skrandžio vietose buvo statistiškai patikimai intensyvesnė nei *H.pylori* neinfekuotiems pacientams. Visų skrandžio lokalizacijų gleivinės atrofijos ir žarninės metaplazijos laipsnių vidurkiai buvo nedideli ir nepriklausė nuo infekuotumo *H.pylori*.

5.2.6. Skrandžio ir stemplės gleivinių uždegimo histologiniai požymiai.

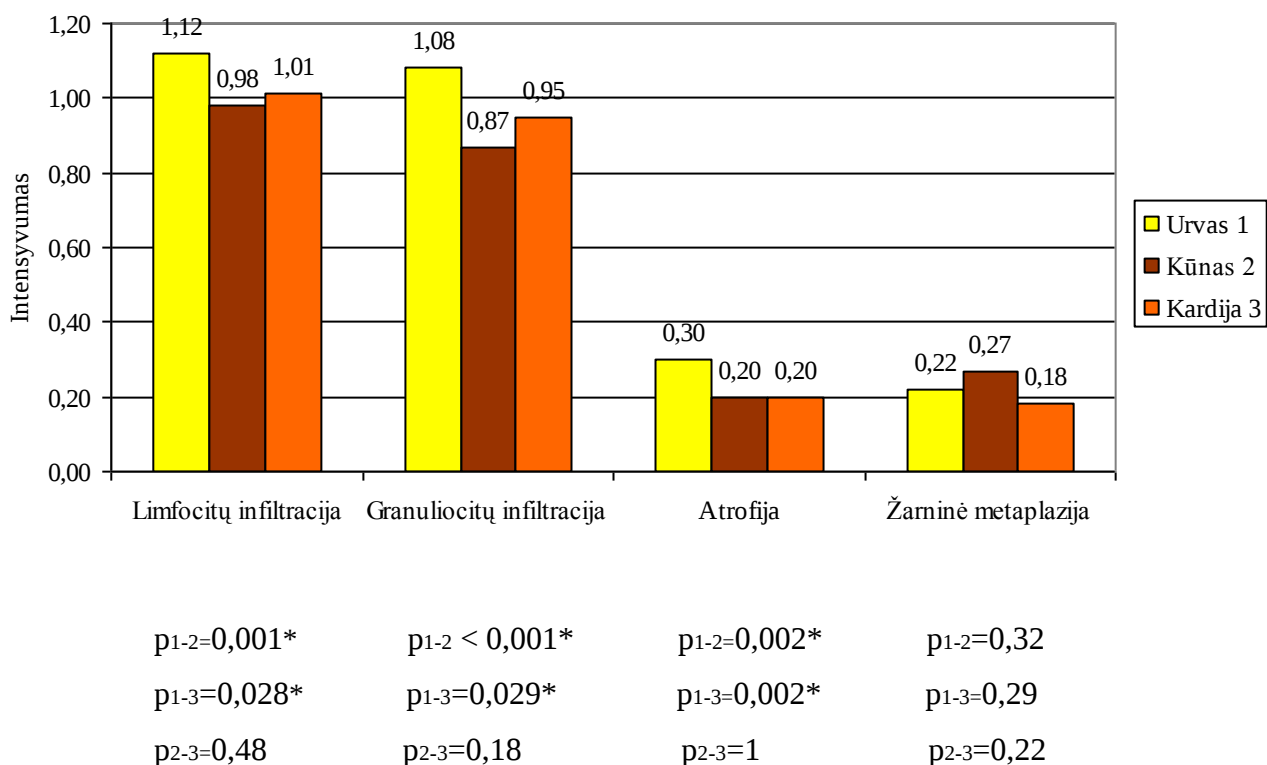
Skrandžio gleivinės histologinių požymių intensyvumo rezultatai sergant NERL, įvairaus sunkumo erozinio ezofagitu ir Bareto stemple pateikti 13 lentelėje.

13. lentelė. Įvairiomis GERL formomis sergančių asmenų skrandžio gleivinės uždegimo histologinių požymių palyginimas (Kruskal-Wallis testas)

Požymis	NERL	Ezofagito A laipsnis	Ezofagito B laipsnis	Ezofagito C laipsnis	Ezofagito D laipsnis	BS	p
<u>Urvo gleivinė</u>							
Limfocitų infiltracija	1,26±0,55	1,2±0,61	1,05±0,59	1,02±0,59	0,92±0,44	1,15±0,566	0,123
Granuliocitų infiltracija	1,31±0,73	1,05±0,90	1,0±0,93	1,18±0,76	0,97±0,69	0,94±0,83	0,342
Atrofija	0,29±0,52	0,13±0,40	0,18±0,39	0,12±0,38	0,22±0,42	0,27±0,45	0,291
Žarninė metaplazija	0,18±0,56	0,4±0,71	0,18±0,47	0,15±0,44	0,08±0,28	0,33±0,59	0,083
<u>Kūno gleivinė</u>							
Limfocitų infiltracija	1,18±0,6	0,95±0,67	0,98±0,58	0,79±0,59	1,0±0,54	0,97±0,64	0,186
Granuliocitų infiltracija	1,12±0,77	0,9±0,87	0,75±0,78	0,88±0,81	0,94±0,83	0,52±0,76	0,01*
Atrofija	0,45±0,66	0,54±0,51	0,24±0,43	0,28±0,51	0,1±0,3	0,16±0,49	0,001*
Žarninė metaplazija	0,42±0,71	0,28±0,59	0,44±0,5	0,15±0,44	0,13±0,34	0,23±0,54	0,011*
<u>Kardijos gleivinė</u>							
Limfocitų infiltracija	1,1±0,79	1,02±0,66	0,83±0,59	1,15±0,66	1,06±0,58	0,94±0,7	0,341
Granuliocitų infiltracija	1,13±0,86	1,09±0,99	1,17±0,77	0,75±0,84	0,85±0,83	0,7±0,81	0,046*
Atrofija	0,42±0,37	0,29±0,37	0,31±0,41	0,18±0,26	0,19±0,41	0,1±0,29	0,019*
Žarninė metaplazija	0,15±0,432	0,18±0,55	0,23±0,58	0,15±0,44	0,08±0,28	0,3±0,64	0,657

* skirtumas statistškai patikimas

Granuliocitų infiltracijos, atrofijos ir žarninės metaplazijos intensyvumas skrandžio kūno gleivinėje statistškai patikimai mažėjo sunkėjant GERL formai, o limfocitų infiltracijos intensyvumas nesiskyrė visose grupėse. Kardialinės skrandžio dalies gleivinės infiltracija granuliocitais, atrofijos intensyvumas statistškai patikimai mažėjo sunkėjant GERL formai, tuo tarpu infiltracija limfocitais ir žarninės metaplazijos intensyvumas buvo panašus ir skirtumas buvo nereikšmingas. Skrandžio urvo gleivinės histologinių požymių intensyvumas statistškai patikimai nesiskyrė priklausomai nuo GERL formos. Skirtingos lokalizacijos (urvo, kūno ir kardijos) skrandžio gleivinės histologinių požymių intensyvumo palyginimas sergant GERL pateiktas 8 paveiksle.



* skirtumas statistiškai patikimas

8 pav. Skrandžio urvo, kūno ir kardijos gleivinės uždegimo histologinių požymių intensyvumo palyginimas GERL sergantiems pacientams (Wilcoxon testas)

8 paveiksle matome, kad infiltracija limfocitais ir granuliocitais pasiskirstė vienodai pagal skrandžio lokalizaciją ir buvo statistiškai patikimai didesnė skrandžio urvo gleivinėje nei kūno ir kardijos gleivinėse, kur infiltracija uždegiminiais elementais buvo panaši. Gleivinės atrofijos intensyvumas buvo didžiausias urvo gleivinėje (statistiškai patikimas skirtumas), o skrandžio kūne ir kardijoje statistiškai patikimai nesiskyrė. Žarinės metaplazijos intensyvumas beveik nesiskyrė priklausomai nuo skrandžio lokalizacijos ir skirtumas statistiškai buvo nereikšmingas. Histologinis skrandžio gleivinės požymių intensyvumas sergant GERL nesiskiria nuo sergančių funkcinė dispepsija ar opalige. Stemplės gleivinės histologiniai požymiai sergant įvairiomis GERL formomis pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Įvairiomis GERL formomis sergančių asmenų stemplės gleivinės uždegimo histologinių požymių palyginimas (Kruskal-Wallis testas)

Požymis	NERL	Ezofagito A laipsnis	Ezofagito B laipsnis	Ezofagito C laipsnis	Ezofagito D laipsnis	Bareto stemplė (6)	P
<u>Stemplės gleivinė</u>							
Limfocitų infiltracija	0,77±0,58	0,88±0,51	0,85±0,48	1,0±0,49	0,97±0,51	1,36±0,49	<0,0001*
Granulocitų infiltracija	0,95±0,61	1,02±0,62	1,15±0,56	1,21±0,54	1,11±0,58	1,45±0,56	0,016*
Bazalinė zona	21,03±9,12	20,75±7,97	23,13±9,65	25,1±9,88	23,19±6,34	25,76±7,3	0,032*
Eozinofilai	0,79±2,14	0,45±1,9	0,15±0,43	0,41±1,35	0,32±0,89	4,33±7,66	<0,0001*

* skirtumas statistiškai patikimas

Stemplės gleivinės visų histologinių požymių intensyvumas statistiškai patikimai skyrėsi priklausomai nuo GERL sunkumo. Sergantiems Bareto stemple statistiškai patikimai buvo didesnė infiltracija limfocitais ($p<0,05$), granuliocitais ($p<0,05$) bei nustatyta daugiau eozinofilinių granulocitų stemplės gleivinėje ($p<0,01$) nei sergant kitomis GERL formomis. Eozinofilinių granulocitų taip pat nustatyta daugiau ($p<0,05$) sergantiems B laipsnio erozinio ezofagitu nei - NERL ir A laipsnio erozinio ezofagitu. Bazalinė zona sergantiems Bareto stemple ir C laipsnio erozinio ezofagitu nustatyta statistiškai patikimai ($p<0,05$) didesnė nei sergantiems NERL ir A laipsnio erozinio ezofagitu.

5.2.7. Veiksnių, turinčių įtakos sunkaus erozinio ezofagito ir Bareto stemplės išsivystymui, prognostinė vertė

Buvo sudarytas matematinis modelis, leidžiantis pagal nepriklausomų kintamųjų (požymių) reikšmes prognozuoti priklausomojo kintamojo (ligos) tikimybę. Priklausomo kintamojo buvimas žymėtas „1“, o nebuvimas – „0“. Sudarytame modelyje įvertinta visų veiksnių tarpusavio įtakos tikimybė ligos išsivystymui.

Pradžioje vertinome įvairių veiksnių įtaką sunkiam eroziniam ezofagitui išsivystyti. Sudarytame matematiniam modelyje priklausomu kintamuoju pasirinkti erozinio ezofagito C ir D laipsniai, o nepriklausomais kintamaisiais – paciento amžius, vyriška lytis, lėtinis vidurių užkietėjimas, rūkymas daugiau 10 cig/parą, odinofagija, disfagija, diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis (>2 cm.), stemplės opa ir/ar striktūra, H. pylori infekcijos nebuvimas (15 lentelė).

15 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos sunkaus erozinio ezofagito (C ir D laipsnių) išsivystymui, logistinės regresinės analizės duomenimis

Kintamasis	Šansų santykis Exp (B)	Exp (B) 95% pasikliautinis intervalas		Reikšmingumo lygmuo p
		Apatinė riba	Viršutinė riba	
Vyriška lytis	3,568	1,199	10,617	0,022*
Diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis (>2cm)	3,727	1,601	8,680	0,002*
<i>H.pylori</i> infekcijos nebuvimas	4,236	1,066	16,837	0,04*
Rūkymas >10 cig./p	0,270	0,028	2,589	0,256
Odinofagija	2,059	0,678	6,253	0,203
Disfagija	0,993	0,342	2,880	0,989
Amžius (>60m.)	0,981	0,940	1,025	0,397
Stemplės opa ir/ar striktūra	7,019	0,624	48,985	0,115
Obstipacija (<3 k/sav)	1,094	0,552	6,564	0,308

* statistiškai patikimas.

Exp(B) stulpelyje pateiktos reikšmės parodo šansų santykį. Svarbiausi veiksniai sunkiam eroziniam ezofagitui (C ir D laipsnių) išsivystyti yra *H.pylori* bakterijos nebuvimas, vyriška lytis bei didesnė kaip 2 cm. diafragmos stemplinės angos išvarža. Visi kiti požymiai taip pat turi įtakos, tačiau jie nėra reikšmingi. Mažiausią įtaką turi rūkymas.

Vienas svarbesnių darbo uždavinių buvo nustatyti veiksniai, kurie turi reikšmės ikivėžinei GERL komplikacijai, Bareto stemplei, išsivystyti. Sudarytame matematiname modelyje priklausomu kintamuoju pasirinkta Bareto stemplė, o nepriklausomais kintamaisiais – ligonio amžius, vyriška lytis, kūno svoris, rūkymas virš 10 cig./parą, diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis (>2 cm), stemplės opa ir/ar striktūra, odinofagija, *H.pylori* bakterijos nebuvimas, rėmens trukmė (>24 mėn.), disfagija (16 lentelė).

16 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos Bareto stemplės išsivystymui, logistinės regresinės analizės duomenimis

Kintamasis	Šansų santykis Exp (B)	Exp (B) 95% pasikliautinis intervalas		Reikšmingumo lygmuo p
		Apatinė riba	Viršutinė riba	
Stemplės opa ir/ar striktūra	11,945	2,507	41,375	0,001*
Amžius (>60 m.)	1,056	1,005	1,197	0,031*
Rūkymas (>10 cig./p)	4,619	0,948	12,505	0,048*
Diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis (>2 cm)	5,221	1,861	14,645	0,002*
<i>H.pylori</i> infekcijos nebuvimas	5,602	1,381	22,720	0,016*
Odinofagija	0,148	0,072	3,713	0,171
KMI	1,109	0,923	1,332	0,269
Rėmens trukmė (>24 mėn.)	1,219	0,651	2,283	0,536
Disfagija	1,600	0,760	3,360	0,216
Vyriška lytis	1,562	0,258	1,223	0,146

* skirtumas statistiškai patikimas.

Gauti rezultatai rodo, kad vyresnis amžius, rūkymas virš 10 cig./parą, diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis, stemplės opa ir/ar striktūra, *H.pylori* infekcijos nebuvimas yra svarbūs prognostiniai veiksniai, rodantys Bareto stemplės išsivystymo tikimybę. Visi kiti požymiai, išskyrus odinofagiją, taip pat turi reikšmės Bareto stemplės išsivystymui, tačiau jie nėra reikšmingi.

5.3. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergančių ligonių klinikinių ir morfologinių duomenų analizė ir 24 mėnesių trukmės ligos progresavimo stebėjimas

5.3.1. Sergančių Bareto stemple demografinių rodiklių analizė

Tyrimė dalyvavo 33 pacientai, kuriems buvo diagnozuota Bareto stemplė. Jų amžius buvo nuo 41 iki 83, amžiaus vidurkis AV – $62,67 \pm 11,75$ metai. Tarp pacientų buvo 11 (33,3 proc.) moterų ir 22 (66,7 proc.) vyrai ($p=0,0057$). Moterų AV – $62,0 \pm 13,24$, vyrų AV – $63,0 \pm 11,25$ metai ($p=0,82$). Pacientai buvo suskirstyti į ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergančių grupes atsižvelgiant į endoskopijos metu nustatytą metaplazijos ilgį stemplėje. Pacientai stebėti nuo 2002 iki 2006 metų, vidutinė stebėjimo trukmė buvo $24 \pm 2,08$ mėnesiai (22–25 mėn.) nuo tyrimo pradžios. Tyrimo pradžioje, analizuodami rezultatus, lyginome duomenis tarp ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergančių asmenų grupių. Antro vizito metu dėl ligos progresavimo dalis iš trumpo segmento Bareto stemple sergančių pacientų perėjo į ilgo segmento Bareto stemple sergančių asmenų grupę. Esant šiems grupių pasikeitimams ir mažam pacientų skaičiui mes abi grupes (ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplės) po 24 mėnesių sekimo sujungėme į vieną. Analizavome rezultatus, lygindami duomenis sergantiems Bareto stemple tyrimo pradžioje ir po 24 mėnesių stebėjimo.

Trumpo segmento Bareto stemplė nustatyta 18 asmenų: 6 moterims ir 12 vyrų, AV – $59,17 \pm 11,82$ metų, ilgo segmento – 15 pacientų: 5 moterims ir 10 vyrų, AV – $66,87 \pm 10,55$ metų. Trims pacientams neatvykus į antrą vizitą, į šio tyrimo duomenų analizę buvo įtraukti duomenys 30 pacientų, kurie atvyko į antrą vizitą. Su visais trim neatvykusiais pacientais buvo susisiekta telefonu. Kaip neatvykimo priežastį 2 pacientai nurodė gyvenamosios vietos pakeitimą. Vienas pacientas neatvyko dėl šeimyninių priežasčių, nes slaugė sergantį artimąjį. Neatvykę pacientai telefonu žymesnių sveikatos pasikeitimų nenurodė. Vidutinis ligonių amžius buvo $62,87 \pm 12,22$ metai. Tyrimė dalyvavo 19 (63,3%) vyrų, AV – $63,37 \pm 11,94$ metai, 11 (36,7%) moterų, AV – $62,0 \pm 13,24$ metai (AV $p=0,77$).

Sergančių ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple pacientų skaičiaus, amžiaus vidurkio ir kūno masės indekso palyginimas pateikiamas 17 lentelėje.

17 lentelė. Ligonų, sergančių ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple, demografinių rodiklių palyginimas

Charakteristika	Sergantys ISBS	Sergantys TSBS	p
Ligonų skaičius, n:	13	17	
Vyrai n, %	8 (61,5%)	11 (64,7%)	0,858
Moterys n, %	5 (38,5%)	6 (35,3%)	
AV metai±sd			
Bendras	67,92±10,72	59,0±12,16	0,062
Vyrų	70,25±10,78	58,36±10,47	0,039*
Moterų	64,2±10,64	60,17±15,86	0,72
KMI kg/m ² ±sd	29,308±2,444	29,832±4,633	0,715

*skirtumas statistiškai patikimas.

Vertindami lentelėje pateiktus duomenis matome, kad trumpo segmento Bareto stemple sergančių yra santykinai daugiau nei ilgo segmento, kūno svoris yra labai panašus. Pacientų bendras ir moterų amžiaus vidurkis statistiškai patikimai nesiskyrė abiejose grupėse. Sergantys ISBS vyrai (70,25±10,78 m.) statistiškai patikimai (p=0,039) buvo vyresni nei nei sergantys TSBS (58,36±10,47 m.)

5.3.2. Klinikinių požymių reikšmė ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplės išsivystymui

Norėdami įvertinti įvairių klinikinių požymių ir Bareto metaplazijos ilgio ryšį, išanalizavome *H.pylori*, rūkymo dažnį ir diafragmos stemplinės angos išvaržos dydį sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple. Šių veiksnių dažnis ir jo palyginimas bei išvaržos dydis sergant ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple pateiktas 18 lentelėje.

18 lentelė. Sergančių trumpo ir ilgo segmento Bareto stemple klinikinių charakteristikų palyginimas

Požymis	Sergantys ISBS	Sergantys TSBS	p
Infekuotumas <i>H.pylori</i>	3 (23,1%)	9 (52,9%)	0,098
Išvaržos dydis cm±sd	3,04±0,66	2,37±0,573	0,011*
Rūkymas	8 (53,3%)	5 (33,3%)	0,269

* skirtumas statistiškai patikimas

Lentelėje stebime, kad sergantiems ilgo segmento Bareto stemple diafragmos stemplinės angos išvarža buvo statistiškai patikimai ($p=0,011$) didesnė nei trumpo segmento Bareto stemple. Rūkymo dažnis ir infekuotumas *H.pylori* bakterija statistiškai nesiskyrė asmenims, sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple.

Rėmens trukmė taip pat statistiškai patikimai ($p=0,64$) nesiskyrė sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple.

5.3.3. Klinikinių simptomų ir endoskopinių požymių analizė sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple

Analizuodami rėmens pobūdį, nustatėme, kad sergant tiek ilgo, tiek trumpo segmento Bareto stemple, rėmuo pacientus dažniausiai vargina naktį, tačiau skirtumas nėra statistiškai patikimas. Tuo tarpu ištyrę rėmens intensyvumą nustatėme, kad jis statistiškai patikimai ($p=0,045$) buvo didesnis sergant trumpo segmento Bareto stemple ($3,18\pm0,809$) nei ilgo segmento ($2,38\pm1,261$). Sergantys Bareto stemple dažniausiai skundėsi pilnumo jausmu pavalgius (66,7%), pilvo pūtimu (66,7%), rečiau – disfagija (53,3%), skausmu epigastriume (50,0%). Palyginę dispeptinių simptomų dažnį sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple, nustatėme, kad jis statistiškai patikimai ($p>0,05$) nesiskyrė abiejose grupėse.

Visiems sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple endoskopiškai nustatytas erozinis ezofagitas: A laipsnio – 3 (10%), B laipsnio – 10 (33,3%), C laipsnio – 10 (33,3%), D laipsnio – 7 (23,4%). Pacientams dažniau nustatytas sunkus (C ir D laipsnių) erozinis

ezofagitas – 17 (56,67%) nei lengvas (A ir B laipsnių) erozinis ezofagitas – 13 (43,33%). Diafragmos stemplinės angos išvaržos požymiai rasti taip pat visiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergantiems pacientams. Kitos GERL komplikacijos diagnozuotos 9 (30 proc.) pacientams: 7 (23,3%) stemplės opos ir 2 (6,7%) stemplės striktūros. Visų endoskopinių požymių pasireiškimo dažnis ligoniams, sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple, skrandyje ir stemplėje buvo panašus ir statistiškai patikimai ($p > 0,1$) nesiskyrė.

5.3.4. Skrandžio gleivinės uždegimo histologiniai požymiai sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple

Skrandžio gleivinės uždegimo histologinių požymių intensyvumas sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple pateiktas 19 lentelėje.

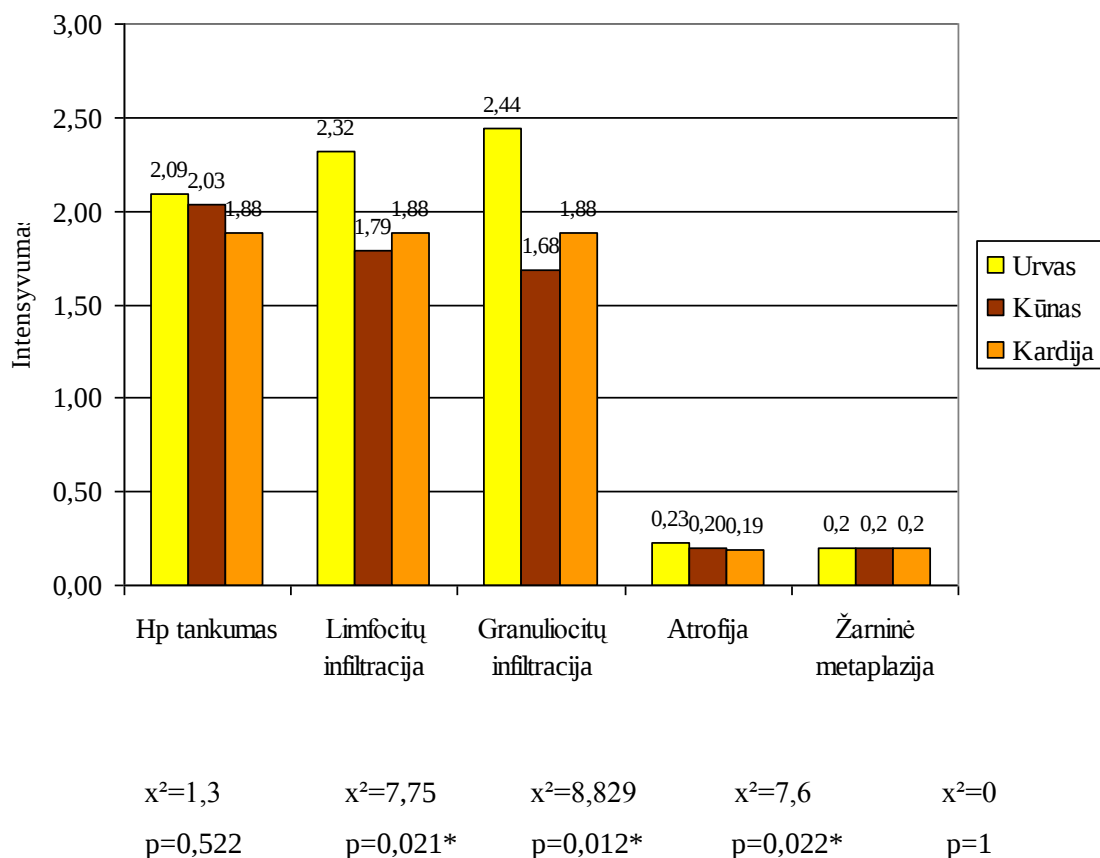
19 lentelė. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergančių asmenų skrandžio uždegimo histologinių požymių palyginimas

Histologinis požymis	Ilgo segmento BS intensyvumo vidurkis $\pm$ sd	Trumpo segmento BS intensyvumo vidurkis $\pm$ sd	p
<u>1. Urvo gleivinė</u>			
Limfocitų infiltracija	1,08 $\pm$ 0,494	1,12 $\pm$ 0,6	0,82
Granuliocitų infiltracija	0,62 $\pm$ 0,768	1,12 $\pm$ 0,857	0,11
Atrofija	0,18 $\pm$ 0,65	0,62 $\pm$ 0,393	0,035*
Žarninė metaplazija	0,18 $\pm$ 0,529	0,46 $\pm$ 0,66	0,11
<u>2. Kūno gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	0,23 $\pm$ 0,599	1,12 $\pm$ 1,166	0,025*
Limfocitų infiltracija	1,15 $\pm$ 0,689	0,76 $\pm$ 0,562	0,1
Granuliocitų infiltracija	0,46 $\pm$ 0,776	0,47 $\pm$ 0,717	0,88
Atrofija	0,16 $\pm$ 0,731	0,65 $\pm$ 0,393	0,025*
Žarninė metaplazija	0,18 $\pm$ 0,832	0,77 $\pm$ 0,529	0,017*

* skirtumas statistiškai patikimas.

Trumpo segmento Bareto stemple sergantiems ligoniams *H.pylori* kolonizacijos tankis ir gleivinės atrofija skrandžio urvo ir kūno gleivinėje statistiškai patikimai didesni nei sergantiems ilgo segmento Bareto stemple asmenims. Sergantiems trumpo segmento Bareto stemple ligoniams žarninės metaplazijos laipsnis statistiškai patikimai buvo didesnis kūno gleivinėje, tuo tarpu granulocitų ir limfocitų infiltracijos laipsnis kūne ir urve statistiškai patikimai nesiskyrė – uždegimo intensyvumas buvo tolygus visoje skrandžio gleivinėje. Stemplės ir skrandžio kardijos gleivinių histologinių požymių intensyvumas sergant ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple buvo panašus ir statistiškai nesiskyrė.

Skrandžio urvo, kūno ir kardijos gleivinių uždegimo histologinių požymių intensyvumo palyginimas sergantiems Bareto stemple pateiktas 9 paveiksle.



9 pav. Skrandžio urvo, kūno ir kardijos gleivinių uždegimo histologinių požymių intensyvumo palyginimas tarp sergančių Bareto stemple

Skrandžio urvo gleivinėje stebėtas statistiškai patikimai didesnis limfocitų ir granulocitų infiltracijos intensyvumas nei kūno ir kardijos gleivinėse, kuriose statistiškai nesiskyrė.

Atrofijos intensyvumas statistiškai patikimai didžiausias stebėtas skrandžio urvo gleivinėje. *H.pylori* kolonizacijos tankis ir žarninės metaplazijos intensyvumas sergantiems Bareto stemple skrandžio gleivinėje skirtingose vietose buvo panašus ir statistiškai patikimai nesiskyrė.

5.3.5. Veiksnių, turinčių reikšmės Bareto stemplės progresavimui, prognostinė vertė

20 lentelė. Veiksniai, turintys reikšmės Bareto stemplės progresavimui, logistinės regresinės analizės duomenimis

Kintamasis	Šansų santykis Exp (B)	Exp (B) 95% pasikliautinis intervalas		Reikšmingumo lygmuo
		Apatinė riba	Viršutinė riba	
Ezofagito komplikacijos (opa ir/ar striktūra)	12,000	1,773	186,36	0,046*
Sunkus ezofagitas (C ir D laipsnių)	3,938	1,121	13,84	0,033*
Rūkymas (>10 cig./p)	1,455	0,264	8,009	0,667
Diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis (>2 cm.)	0,957	0,273	3,323	0,939
Amžius (>60 m.)	0,948	0,901	1,040	0,374
<i>H.pylori</i> nebuvimas	1,923	0,307	12,053	0,488
KMI	1,255	0,965	1,632	0,19
Rėmens trukmė (>24 mėn.)	1,467	0,505	4,264	0,482
Disfagija	1,733	0,314	9,572	0,528
Vyriška lytis	1,607	0,255	10,132	0,614

* skirtumas statistiškai patikimas.

Vienas svarbiausių tyrimo uždavinių buvo nustatyti, kokie veiksniai gali turėti reikšmės Bareto stemplės progresavimui. Bareto stemplės progresavimą nustatėme diagnozavę displaziją metaplaziniame epitelyje ar/ir nustatę stemplės metaplazijos trumpo segmento metaplazijos pasikeitimą į ilgo segmento Bareto stemplės metaplaziją. Sudarytas matematinis modelis, kuriame priklausomu kintamuoju buvo pasirinktas stemplės metaplazinio segmento pasikeitimas iš trumpo į ilgą ir/ar displazijos radimas metaplazinėje gleivinėje tiriant histologiškai. Nepriklausomais kintamaisiais pasirinkta vyriška lytis, amžius, kūno svoris, rūkymas, rėmens trukmė(>24 mėn.), ezofagito komplikacijos, odinofagija, disfagija, ezofagito sunkumas, diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis, *H.pylori* infekcijos nebuvimas (20 lentelė).

Gauti rezultatai rodo, kad erozinio ezofagito sunkumas ir komplikacijų buvimas yra svarbiausi prognostiniai veiksniai, nulemiantys Bareto stemplės progresavimą. Visi kiti požymiai turi nedidelės įtakos ir ji nėra reikšminga. Mažiausią įtaką daro vyresnis amžius (>60 m.).

5.3.6. Klinikinių, endoskopinių ir histologinių požymių palyginimas, sergantiems Bareto stemple asmenims, stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių stebėjimo

5.3.6.1. Klinikinių simptomų pokyčiai sergantiems Bareto stemple 24 mėn. stebėjimo laikotarpiu.

Klinikinių simptomų pasireiškimo dažnio pokyčiai sergantiems Bareto stemple stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių stebėjimo pateikti 21 lentelėje.

21 lentelė. Klinikinių simptomų dažnis stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių sekimo BS sergantiems pacientams

Simptomas	Stebėjimo pradžioje	Stebėjimo pabaigoje	P
Pykinimas	12 (40%)	18 (60%)	0,121
Pilvo pūtimas	20 (66,7%)	15 (50%)	0,190
Pilnumo, nevirškinimo jautimas epigastriume	20 (66,7%)	13 (43,3%)	0,069
Odinofagija	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0,787
Disfagija	16 (53,3%)	17 (56,7%)	0,795
Skausmas epigastriume	15 (50,0%)	18 (60%)	0,436

Matome, kad 24 mėn. stebėjimo laikotarpiu, sergantiems Bareto stemple ligoniams pykinimo, skausmo epigastriume dažnis padidėjo, o pilvo pūtimo ir pilnumo jautimo epigastriume dažnis sumažėjo, tačiau dėl mažo atvejų skaičiaus statistiškai patikimo skirtumo negauta. Odinofagijos ir disfagijos dažnis stebėjimo laikotarpiu beveik nepasikeitė.

5.3.6.2. Endoskopinių požymių pokyčiai sergantiems Bareto stemple 24 mėn. stebėjimo laikotarpiu

Sergantiems ilgo segmento Bareto stemple iš 13 asmenų stebėjimo laikotarpiu metaplazijos ilgio regresijos nestebėta nei vienam. Tuo tarpu iš 17 asmenų, kuriems prieš tyrimą buvo nustatyta trumpo segmento metaplazija, po 24 mėnesių stebėjimo antro vizito metu endoskopuojant 3 (10%) pacientams nustatytas metaplazijos ilgio padidėjimas. Todėl antro vizito metu nustatėme daugiau ilgo segmento Bareto stemplės atvejų (16; 53,3%) nei trumpo segmento (14; 46,7%).

Endoskopinių požymių palyginimas tyrimo pradžioje ir po 24 mėnesių sekimo pateiktas 22 lentelėje.

22 lentelė. Bareto stemple sergančių pacientų endoskopinių požymių palyginimas stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių sekimo

Endoskopinis požymis	Stebėjimo pradžioje	Stebėjimo pabaigoje	P
Ezofagitas	30 (100%)	25 (83,3%)	0,020*
Striktūros	2 (22,2%)	8 (57,1%)	0,044*
Opos	7 (77,8%)	6 (42,9%)	0,746
Lengvas ezofagitas, A ir B laipsnių	13 (43,3%)	13(52%)	0,657
Sunkus ezofagitas, C ir D laipsnių	17 (56,7%)	12(48%)	0,522
Tulžies refluksas	20 (66,7%)	24 (80%)	0,243

* skirtumas statistiškai patikimas.

Lentelėje matome, kad per 24 mėnesius statistiškai patikimai padaugėjo stemplės striktūrų skaičius ir sumažėjo erozinio ezofagito dažnis sergantiems Bareto stemple ligoniams. Kiti stebėti endoskopiniai pokyčiai buvo statistiškai nereikšmingi.

5.3.6.3. Histologiniai skrandžio ir stemplės gleivinių pokyčiai sergantiems Bareto stemple per 24 mėn. stebėjimo laikotarpį

Antro vizito metu, po 24 mėnesių sekimo, tiriant histologiškai 5 (16,67 proc.) ligoniams nustatyta mažo laipsnio displazija. Visi atvejai nustatyti sergantiems ilgo segmento Bareto stemple. Nustačius displaziją histologinį tyrimą pakartojome po 2 mėnesių. Bareto stemple sergančių asmenų skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties, stemplės gleivinių uždegimo histologinių požymių intensyvumas ir jo pokyčiai per 24 mėnesių laikotarpį parodyti 23 lentelėje.

Sergantiems Bareto stemple Visų histologinių požymių intensyvumas skrandžio kardijos gleivinėje statistiškai patikimai padidėjo tiriant po 24 mėnesių stebėjimo – paryškėjo karditas. Stemplės bei skrandžio ir stemplės jungties gleivinių visų histologinių požymių (išskyrus limfoidinių folikulų hiperplaziją stemplės gleivinėje) intensyvumas stebėjimo laikotarpiu statistiškai patikimai nepasikeitė. Kadangi nustatėme histologinių požymių padidėjimą tik kardijos gleivinėje, todėl papildomai palyginome šių požymių dinamiką 24

mėnesių laikotarpiu atskirai *H.pylori* infekuotiems ir neinfekuotiems pacientams (24 ir 25 lentelės).

23 lentelė. Sergančių Bareto stemple skrandžio ir stemplės gleivinės uždegimo histologinių požymių stebėjimo pradžioje ir po 24 mėn. sekimo palyginimas

Histologinis požymis	Intensyvumo vidurkis±sd		P
	Stebėjimo pradžioje	Stebėjimo pabaigoje	
<u>Kardijos gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	1,17±0,669	1,37±0,747	0,012*
Limfocitų infiltracija	0,9±0,712	1,27±0,691	0,012*
Granulocitų infiltracija	0,67±0,802	1,1±0,712	0,003*
Atrofija	0,37±0,556	0,93±0,868	0,008*
Žarninė metaplazija	0,27±0,583	0,57±0,365	0,034*
<u>Stemplės gleivinė</u>			
Limfocitų infiltracija	1,33±0,479	1,43±0,626	0,366
Granulocitų infiltracija	1,47±0,571	1,53±0,629	0,637
Žarninė metaplazija	1,47±0,681	1,63±0,669	0,371
Bazalinė zona (%)	25,17±7,130	26,33±5,403	0,506
Eozinofiliniai granulocitai (vnt.)	4,73±7,935	4,13±8,127	0,312
Limfoidinių folikulų hiperplazija	0,05±0,229	1,6±3,48	0,016*
<u>Skrandžio ir stemplės jungties gleivinė</u>			
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	0,33±0,661	0,33±0,844	0,931
Granulocitų infiltracija	1,27±0,583	1,3±0,651	0,796
Limfocitų infiltracija	0,73±1,048	0,97±1,00	0,102
Žarninė metaplazija	1,13±0,776	1,27±0,583	0,437
Atrofija	0,2±0,484	0,5±0,731	0,106

* Statistiškai patikimas skirtumas

24 lentelė. Sergančių BS, infekuotų *H.pylori*, skrandžio kardijos gleivinės uždegimo histologinių požymių stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių sekimo palyginimas

Kardijos gleivinės histologinis požymis	Intensyvumo vidurkis±sd		P
	Stebėjimo pradžioje	Stebėjimo pabaigoje	
<i>H.pylori</i> kolonizacijos tankis	1,17±0,669	1,37±0,747	0,012*
Limfocitų infiltracija	0,62±0,18	0,78±0,73	0,02*
Granuliocitų infiltracija	0,92±0,49	1,25±0,4	0,046*
Atrofija	0,27±0,39	1,42±0,56	0,006*
Žarninė metaplazija	0,19±0,29	0,75±0,67	0,043*

* Statistiškai patikimas skirtumas.

25 lentelė. Sergančių BS, neinfekuotų *H.pylori*, skrandžio kardijos gleivinės uždegimo histologinių požymių stebėjimo pradžioje ir po 24 mėnesių sekimo palyginimas

Kardijos gleivinės histologinis požymis	Intensyvumo vidurkis±sd		P
	Stebėjimo pradžioje	Stebėjimo pabaigoje	
Limfocitų infiltracija	0,62±0,43	0,78±0,73	0,428
Granuliocitų infiltracija	0,5±0,78	1,1±0,712	0,103
Atrofija	0,51±0,62	0,61±0,85	0,617
Žarninė metaplazija	0,11±0,47	0,22±0,55	0,18

24 ir 25 lentelėse stebime, kad sergantiems Bareto stemple visų histologinių požymių intensyvumas 24 mėnesių stebėjimo laikotarpiu statistiškai patikimai padidėjo tik *H.pylori* infekuotiems pacientams, tuo tarpu *H.pylori* neinfekuotiems statistiškai patikimų pasikeitimų nebuvo.

5.3.7. Bareto stemplės progresavimo palyginimas priklausomai nuo sekimo ir gydymo taktikos

Ligoniai buvo gydomi ir sekami bendrosios praktikos gydytojų. Pagal skiriamą gydymą, jie buvo suskirstyti į tris grupes: 1. Pastoviai gydyti įprastinėmis PSI dozėmis, kontroliuojant reflukso simptomus (n=6). 2. Aktyvus ligonių stebėjimas, PSI skirti nepastoviai, pagal poreikį (n=19). 3. Pacientai, nesilankę pas gydytojus, gydėsi patys naudodami pagal poreikį antacidą ir H₂ receptorių blokatorius (n=5). Erozinis ezofagitas nustatytas visiems pacientams (30) prieš tyrimą ir 25 – po 24 mėnesių stebėjimo ir gydymo. Pacientams, kurie pastoviai naudojo PSI, statistiškai patikimai ($p<0,05$) sumažėjo erozinio ezofagito skaičius nei pacientams, kurie naudojo PSI ar H₂ receptorių blokatorius pagal reikalą. Visiems pacientams, kurie pastoviai nenaudojo PSI, erozijos neužgijo. Bareto stemplės progresavimas, priklausomai nuo stebėjimo ir gydymo taktikos, parodytas 26 lentelėje.

26 lentelė. Bareto stemplės progresavimo palyginimas priklausomai nuo gydymo ir sekimo taktikos

Pacientai	Pastoviai naudojantys PSI (n=6)	Naudojantys PSI pagal reikalą (n=19)	H ₂ rec. blokatorius ir antacidą naudojantys pagal reikalą (n=5)
Metaplazinio segmento pailgėjimas	1 (16,67%)	1 (5,26%)	0 (0%)
Displazijos atsiradimas	1 (16,67%)	3 (15,79%)	1 (20%)
Bendras Bareto stemplės progresavimas	2 (33,33%)	4 (21,05%)	1 (20%)

$p > 0,05$ tarp visų grupių

Lentelėje matome, kad nei metaplazinio segmento pailgėjimas bei displazijos atsiradimas, nei bendras Bareto stemplės progresavimas statistiškai patikimai ($p>0,05$) nesiskyrė priklausomai nuo stebėjimo ir gydymo taktikos.

6. Rezultatų aptarimas

6.1. Erozinio ezofagito ir Bareto stemplės dažnumas tarp endoskopijai atsiųstų pacientų, turinčių viršutiniojo virškinamojo trakto ir/ar „pavojaus“ simptomų

Tyrimo rezultatai patvirtino, kad stemplės ir skrandžio ligomis dažniau serga vyrai (70%), moterims dažnesni funkcinio pobūdžio skundai, nes iš jų tik kas antrai nustatyti endoskopiniai pakitimai. Dėl minėtų skundų moterys 1,5 karto dažniau nei vyrai kreipėsi į gydytoją. Yra pakankamai daug epidemiologinių duomenų, kad dispeptiniai skundai dažnesni tarp moterų [90]. Daugelis vyrų nepakankamai įvertina dispeptinius, reflukso simptomus, ir ne visi kreipiasi į gydytoją. E. Louis (2002) atlikto tyrimo duomenimis, tik 55% sergančių GERL konsultuojasi su gydytoju, 18% – su vaistininku, o 27% niekur nesikreipia ir vartoja antacidą [115]. Epidemiologinėse studijose įrodyta, kad dažniau eroziniu ezofagitu ir sunkesne jo forma serga vyrai [89,123]. Šie duomenys neprieštarauja mūsų gautiems rezultatams.

Vakarų šalyse paskutinį dešimtmetį pastebimai didėja sergamumas stemplės ligomis, daugiausia GERL, kuri sutinkama 2–3 kartus dažniau nei skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opos [112,169]. Kanadoje tarp dispepsija besiskundžiančių pacientų stemplės ligos nustatytos 43% atvejų, o skrandžio – tik 15 % [191]. Epidemiologiniuose tyrimuose nurodoma, kad virš 40% suaugusių gyventojų bent 1 kartą per mėnesį jaučia rėmens graužimą [190]. Gavę rezultatus nustatėme, kad sergamumas opalige (23,6%) beveik 2 kartus didesnis nei eroziniu ezofagitu (11,75%). Šiuos rezultatus galima pagrįsti tuo, kad Lietuvoje išlieka didelis sergamumas opalige dėl didelio infekuotumo *H.pylori* populiacijoje [100]. Taip pat mes į tyrimą įtraukėme daug vyresnio amžiaus pacientų, turinčių „pavojaus“ skundų, kurių dauguma vartoja nesteroidinius priešuždegiminius medikamentus.

Nors Vakarų šalyse didėja sergamumas stemplės adenokarcinoma, mūsų atliktame tyrime tik 12 (0,29%) pacientų nustatėme stemplės piktybinius susirgimus, iš kurių visais atvejais buvo patvirtinta plokščialąstelinė karcinoma. Tuo tarpu piktybinių skrandžio susirgimų nustatyta 3,5 karto daugiau – 46 (1,1%). Tai patvirtina nuomonę, kad viršutinio virškinamojo trakto patologijos struktūra įvairiuose regionuose yra skirtinga ir priklauso nuo įvairių veiksnių.

Daugumos publikuojamų straipsnių rezultatuose nurodoma, kad dažniausiai vyrauja lengvos erozinio ezofagito formos. Sunkus (C ir D) laipsnis įvairių tyrimų duomenimis nustatomas 3–12% atvejų ir yra mažiausiai paplitęs Azijos šalyse [114,212]. Mūsų atveju taip pat vyravo lengvos erozinio ezofagito formos, C ir D laipsniai nustatyti tik 23,5 % pacientų, sirgusių eroziniu ezofagitu.

Bareto stemplė buvo nustatyta 0,82% tarp tirtų pacientų ir 6,91 % tarp erozinio ezofagito atvejų. Tai rodo žymiai mažesnę sergamumą nei Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje. Švedų atliktoje epidemiologinėje studijoje Bareto stemplė diagnozuota 1,6% suaugusių gyventojų [159]. Panašus sergamumas nustatytas ir Suomijoje – 1,2% [204]. Mokslinėje literatūroje nepavyko rasti straipsnių, nagrinėjančių sergamumą Bareto stemple Rytų ir Centrinėje Europoje. Esant panašiam ekonominiam išsivystymui, mitybos įpročiams, infekuotumui *H.pylori* bakterija populiacijoje, pvz. Rumunijoje 90,7% gyventojų, Vengrijoje 63,3% tarp kraujo donorų, galime galvoti, kad sergamumas Bareto stemple Centrinėje Europoje turėtų būti panašus ir nedidelis. Įrodyta, kad Bareto stemplė dažniau išsivysto vyresniame amžiuje, esant ilgai ligos trukmei bei sunkiam ezofagitui [159,169]. Mūsų gauti rezultatai patvirtino šiuos duomenis. Nustatėme, kad Bareto stemplė 74 % atvejų išsivystė esant sunkiam eroziniam ezofagitui, sirgusių amžiaus vidurkis buvo 64,3 m.

Tirdami infekuotumą *H.pylori* bakterija sergantiems eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple, stengėmės nustatyti ar egzistuoja ryšys tarp *H.pylori* buvimo ir ezofagito sunkumo bei Bareto stemplės dažnio. Mokslinėje literatūroje diskutuojama ar *H.pylori* infekcija turi apsauginį vaidmenį GERL, ypač jos sunkių formų, ir Bareto stemplės išsivystymui. Tyrimų rezultatai priklauso nuo regiono. Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje, kur infekuotumas *H.pylori* populiacijoje yra mažas, ryšio tarp šios infekcijos ir ezofagito sunkumo bei Bareto stemplės nerandama [159,204]. Azijoje, Lotynų Amerikoje, kur infekuotumas *H.pylori* populiacijoje yra didelis, *H.pylori* laikoma apsauginiu veiksnio sunkių ezofagito formų ir Bareto stemplės išsivystymui [53,103,117,195,201]. Nėra vieningos nuomonės ir Lietuvoje. Prieš 3 metus atlikti tyrimai parodė, kad sergant *H.pylori* sukeltu urvo gastritu ir dvylikapirštės žarnos opalige, po šios infekcijos išnaikinimo, rėmens intensyvumas ir dažnis nepasikeitė [99]. Tačiau prieš 2 metus atlikus tyrimą nustatyta, kad infekuotumas *H.pylori* buvo atvirkščiai proporcingas GERL sunkumui [84]. Mes nustatėme, kad infekuotumas *H.pylori* buvo mažėjantis sunkėjant eroziniam ezofagitui, o mažiausias nustatytas sergantiems Bareto stemple.

1951 metais DR. Allison savo tyrimų išvadose paskelbė, kad visais gastroezofaginio reflukso atvejais turi būti nustatoma ir diafragmos stemplinės angos išvarža [6]. Vėliau pastebėjus, kad diafragmos stemplinės angos išvarža nustatoma net 30–40% populiacijos gyventojų, o gastroezofaginio reflukso simptomatika vargina tik 10% gyventojų, šiuo teiginiu buvo suabejota. Šiuo metu manoma, kad diafragmos stemplinės angos išvarža ir jos dydis išlieka reikšmingas reflukso patogenezėje, ypač sunkaus erozinio ezofagito ir jo komplikacijų išsivystymui, tai yra pasunkina ligos eigą. MP Jones ir kiti (2002), apžvelgęs paskutinių metų atliktus tyrimus, padarė išvadą, kad išvaržos dydis turi reikšmės reflukso dažniui, refluksato ekspozicijos laikui ir erozinio ezofagito laipsniui [85,86]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino šiuos teiginius. Nustatėme, kad sunkėjant erozinio ezofagito laipsniui, atitinkamai didėja diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis, kuris didžiausias nustatytas Bareto stemplės atveju.

Apibendrinami tyrimo duomenis, galime teigti, kad Lietuvoje esant dideliame sergamumui opalige, vis dažniau nustatomas ir erozinis ezofagitas. Pirmoje darbo dalyje nagrinėjome tik erozinę GERL formą ir su ja susijusias komplikacijas. Remiantis literatūros duomenimis, kur erozinė GERL forma sudaro mažiau 50% atvejų, galima teigti, kad sergamumas GERL yra panašus kaip ir opalige. Natūraliai mažėjant infekuotumui *H. pylori* infekcija tarp jaunos kartos žmonių, keičiantis mitybos kultūrai, gyvenimo ritmui tampant panašiam į Vakarų šalių, galima prognozuoti, kad artimiausiu laiku GERL ir su ja susijusių komplikacijų skaičius ir jų aktualumas didės ir bus vienas svarbiausių gastroenterologijoje.

6.2. Ligonų, sergančių įvairiomis GERL formomis, klinikinių, endoskopinių ir morfologinių požymių palyginamoji analizė

GERL – daugialypis susirgimas, kuris gali pasireikšti neerozine, erozine forma ar komplikacijomis, kurių pavojingiausios – Bareto stemplė ir stemplės adenokarcinoma. Susidomėjimas šiuo susirgimu per paskutinius dešimtmečius labai padidėjo įrodžius GERL, Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos ryšį [16,102,172,176,184].

Įtraukdami pacientus į tyrimą, vadovavomės metodinėje dalyje pateiktais kriterijais. Mūsų studijos metodikoje yra skirtumų nuo panašaus pobūdžio analitinių straipsnių. Labai nedaugelyje straipsnių lyginamos neerozinės GERL, atskirų erozinio ezofagito stadijų ir Bareto stemplės ligonių grupės. Literatūros duomenimis, vyrauja neerozinė ir lengvos erozinio ezofagito (A ir B laipsnių) formos. Norėdami įtraukti daugiau ligonių, sergančių

sunkesnėmis GERL formomis ir Bareto stemple, bei jas statistiškai palyginti, t.y. gauti statistiškai patikimą skirtumą, mes pasirinkome homogeniškas pagal skaičių 6 atskiras ligonių grupes. Į grupes pacientai buvo įtraukti vientisu būdu (paeiliui), todėl galime teigti, kad sergamumas visose grupėse realiai atspindi sergamumą įvairaus sunkumo GERL formomis ir Bareto stemple Lietuvoje. Tyrime nagrinėjome įvairius žinomus ir galimus rizikos veiksnius, kurie įtakoja GERL išsivystymą ar gali turėti reikšmės jo sunkumui ir komplikacijoms atsirasti. Ypatingas dėmesys buvo skirtas ikivėžinės GERL komplikacijos, Bareto stemplės, rizikos veiksniams nagrinėti.

Tyrimo kontingento vidutinis amžius buvo $55,99 \pm 12,88$ m., palyginti su literatūros duomenimis didesnis, nes tikslingai neproporcingai buvo daugiau įtraukta ligonių, sergančių sunkesniais C ir D erozinio ezofagito laipsniais ir Bareto stemple. Amžiaus vidurkis statistiškai patikimai buvo didėjantis sunkėjant GERL formai. Jauniausi pacientai buvo sergantys NERL ($51,23 \pm 14,23$ m.), vyriausi – Bareto stemple ($62,67 \pm 11,75$ m.). Panašus sergančių amžiaus vidurkis nurodomas ir literatūroje [24,112]. Bareto stemple ligoniai suserga apie 45 gyvenimo metus, tačiau diagnozė jiems nustatoma dažniausiai dar po 10–15 metų [24]. Galvojame, kad mūsų tyrime dalyvavusių ligonių amžiaus vidurkis sergantiems NERL, įvairaus sunkumo erozinio ezofagitu bei Bareto stemple yra realus įvairaus sunkumo GERL formomis sergančių amžius Lietuvoje.

Vyrai sirgo dažniau nei moterys, tačiau neerozine forma moterys statistiškai patikimai sirgo dažniau nei vyrai. Moterų ir vyrų amžiaus vidurkis nesiskyrė. Sergamumas pasaulyje tarp moterų ir vyrų nesiskiria, tačiau šiuos rezultatų skirtumus galima paaiškinti tuo, kad mes į tyrimą įtraukėme daugiau ligonių, sergančių sunkiomis GERL formomis, kuriomis sergamumas ir pasaulyje tarp vyrų yra didesnis nei moterų [89,123]. Šiuos rezultatus galbūt lemia kai kurie rizikos veiksniai, dėl kurių vyrai dažniau serga sunkesnėmis formomis. Vienas iš jų – žalingi įpročiai (rūkymas, gausus alkoholio vartojimas) dažnesni tarp vyrų. Nustatėme, kad vyrų rūkė statistiškai patikimai daugiau nei moterų. Taip pat rūkantys vyrai surūkė daugiau cigarečių per dieną nei rūkančios moterys. Tirdami bendrą rūkančių pacientų skaičių, nustatėme tiesioginį ryšį tarp rūkančių skaičiaus ir GERL sunkumo. Surūkomų cigarečių kiekis per dieną taip pat buvo statistiškai patikimai didesnis sergantiems sunkiu GERL ir Bareto stemple. Apibendrinant rezultatus, galima daryti išvadą, kad rūkymas ir jo intensyvumas yra neabejotinas rizikos veiksnys GERL išsivystymui, pasunkina ligos eigą. Rūkymo svarbą GERL išsivystymui įrodė daugelis atliktų klinikinių tyrimų [159,176,184]. Rūkymas taip pat yra vienas iš patvirtintų rizikos veiksnių Bareto stemplės ir stemplės adenokarcinomos išsivystymui [184]. Remiantis daugelio atliktų epidemiologinių tyrimų

duomenimis, įrodyta, kad gausesnis alkoholio vartojimas (> 7 vnt./sav.) turi reikšmės GERL, ypač sunkesnių jos formų ir komplikacijų išsivystymui, t.y. pasunkina ligos eigą [18,34]. Alkoholio vartojimo mes netyrėme dėl deontologinių priežasčių.

Kaip galimą rizikos veiksnį ištyrėme lėtinės obstipacijos vaidmenį GERL išsivystymui. Vertindami jos dažnį sergantiems GERL, nenustatėme statistinio skirtumo priklausomai nuo ligos sunkumo. A. Ruigomez (2004), tyrinėjęs dirgliomis žarnomis sergančius ligonius, pastebėjo, kad jie dažniau serga GERL nei bendroje populiacijoje [161]. Vertinant tai, kad lėtinė obstipacija nustatyta 22,9% sergančių GERL ir jos nesiskyrė nuo bendro paplitimo populiacijoje (5–34%), galime teigti, kad tarp šių susirgimų jokio ryšio nėra [104].

Viena iš padidėjusio sergamumo Vakarų šalyse ir Šiaurės Amerikoje priežasčių yra dietos ir mitybos įpročių pasikeitimas, gausus „greito maisto“ naudojimas. Pasikeitus mitybos įpročiams Vakarų šalyse, nustatoma daugiau nutukusių žmonių populiacijoje. Su nutukimu siejama daugelis lėtinių susirgimų, ženkliai pablogėja nutukusių ligonių gyvenimo kokybė [67,96]. Viršsvoris yra neabejotinas rizikos veiksnys GERL išsivystymui, simptomų intensyvumui [10,47,211]. Esant nutukimui, padidėja intraabdominalinis spaudimas, sutrinka skrandžio evakuacija ir apatinio stemplės rauko veikla. M. Nilsson (2003), ištyręs 65000 suaugusių asmenų Norvegijoje, nustatė, kad trečdalis jų buvo nutukę, iš jų daugiau kaip 10% buvo diagnozuota GERL [138]. Esant didelio laipsnio nutukimui ($KMI > 40$), 48,8 proc. pacientų jaučia rėmenį kartą per savaitę, iš jų 33,3 proc. nustatomas GERL [144]. Mūsų tirti GERL sergantys pacientai turėjo viršsvorį, jų vidutinis KMI buvo 28,21. Ištyrę KMI vidurkį visose ligonių grupėse, nustatėme, kad sergant sunkesne GERL forma KMI vidurkis buvo palaipsniui didėjantis, didžiausias nustatytas sergantiems Bareto stemple. Sirgusieji NERL neturėjo viršsvorio (KMI vidurkis 26,78). Panašius rezultatus gavo LV. Jonaitis (2004), palyginęs KMI sergantiems NERL ir eroziniu ezofagitu [84]. Jo duomenimis, sergančių NERL pacientų KMI vidurkis (25,62) buvo labai panašus į mūsų gautus duomenis, kuris statistiškai patikimai buvo mažesnis nei sergančių erozinio ezofagito B laipsniu (27,73). Apibendrinant abiejų Lietuvoje atliktų tyrimų duomenis, galima padaryti išvadą, kad ligoniai, sergantys NERL, dažniausiai yra nenutukę, tuo tarpu viršsvorį turi sergantys eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple.

Vakarų šalių mokslininkai yra nustatę, kad vienas iš svarbesnių veiksnių Bareto stemplei išsivystyti yra ilga GERL simptomų trukmė anamnezėje [69,107,152]. Daugelis mokslininkų pritaria nuomonei, kad metaplazijai stemplėje atsirasti reikalingas ilgalaikis reflukso poveikis stemplės epiteliui. D. Lieberman (1997) atliktų tyrimų duomenimis, esant reflukso simptomatikai iki 5 m., rizika susirgti Bareto stemple padidėja 3 kartus, nuo 5 iki

10 m. – 5 kartus [107]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino, kad sergantys Bareto stemple skundėsi rėmens graužimu ilgiau nei sergantys NERL, lengvu bei sunkiu eroziniu ezofagitu. Rėmens trukmė statistiškai patikimai nesiskyrė sergant NERL, sunkiu ir lengvu eroziniu ezofagitu. GERL simptomų trukmė neturi reikšmės ligos sunkumui, tačiau svarbi Bareto stemplės išsivystymui.

Gastroenterologų susitarimu (Genvalio konsensusas) buvo patvirtinta, kad GERL simptomatika ir jos išreikštumas nepriklauso nuo erozinio ezofagito laipsnio ar jo buvimo [41]. Mūsų gauti duomenys patvirtino šiuos teiginius. Sergančių GERL ligonių pagrindinis ir specifiškiausias simptomas yra rėmuo [41]. Vertindami jo intensyvumą, nustatėme, kad jis statistiškai patikimai nesiskyrė visose grupėse. Nagrinėdami dispeptinių simptomų (skausmo epigastriume, pykinimo, pilvo pūtimo, disfagijos, odinofagijos) dažnį sergantiems NERL, eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple, nenustatėme statistinio skirtumo tarp šių grupių. Šie tyrimo rezultatai patvirtino Genvalio konsensuso išvadas, kad pagal simptomų išreikštumą bei dažnį negalime prognozuoti GERL sunkumo ir komplikacijų buvimo. Neryškūs simptomai gali „slėpti“ didelius endoskopinius pakitimus, ir atvirkščiai [27,28,56,108]. Remdamiesi tyrimo rezultatais, rekomenduotume ligoniui, kliniškai diagnozavus GERL, būtinai atlikti endoskopinį tyrimą gleivinės pažeidimo sunkumui įvertinti bent gydymo pradžioje. Literatūroje yra duomenų, kad sergant Bareto stemple sumažėja metaplazinės gleivinės jautrumas ir klinikiniai simptomai būna mažiau išreikšti [52]. Palyginę klinikinių simptomų dažnį sergančių Bareto stemple su NERL ir erozinio ezofagito ligonių grupėmis nustatėme, kad jis buvo panašus nepriklausomai nuo GERL sunkumo. Apibendrinami šiuos rezultatus galime daryti išvadą, kad sergantiems įvairaus sunkumo GERL nėra ryšio tarp klinikinių simptomų ir endoskopinių stemplės gleivinės požymių [27,28,117].

Šiuo metu vyrauja nuomonė, kad diafragmos stemplinės angos išvarža ir jos dydis išlieka reikšmingas GERL patogenezėje, ypač sunkių jos formų ir komplikacijų išsivystyme, tai yra pasunkina ligos eigą [85]. Išvaržos vaidmuo refluiksui atsirasti yra multifaktorinis. MP. Jones (2001) ir kiti, apžvelgę paskutinių metų atliktus tyrimus, padarė išvadą, kad išvaržos dydis turi reikšmės refluiksso dažniui, refluiksato ekspozicijos laikui ir erozinio ezofagito laipsniui [85,86]. Mūsų gauti rezultatai patvirtino šiuos duomenis. Palyginę visų GERL grupių ligonius, nustatėme tiesioginį ryšį tarp GERL sunkumo ir diafragmos stemplinės angos išvaržos dydžio. Išvaržos dydžio vidurkis buvo mažiausias sergantiems NERL ir A laipsnio eroziniu ezofagitu. Didžiausias išvaržos vidurkis nustatytas sergantiems Bareto stemple, kuris statistiškai patikimai buvo didesnis nei kitomis GERL formomis sergančių ligonių. Remdamiesi gautais rezultatais, patvirtiname, kad diafragmos stemplinės

angos išvarža ir jos dydis yra neabejotinas rizikos veiksnys, turintis reikšmės sunkesnių GERL formų ir Bareto stemplės išsivystymui. Nustatėme, kad sergantiems sunkiu eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple išvarža stebima visiems.

Norėdami nustatyti ryšį tarp sergančių GERL ir skrandžio endoskopinių požymių dažnio, palyginome skrandžio erozijų, eritemos, atrofijos ir tulžies reflukso dažnį sergantiems įvairaus sunkumo GERL ir Bareto stemple. L. Kupčinsko (2004) atlikto tyrimo duomenis, skrandžio erozijos ir atrofija yra gana specifiniai požymiai, kurie susiję su *H. pylori* sukeltu gleivinės uždegimu, tuo tarpu eritema ir tulžies refluksas turi mažiausią specifiškumą diagnozuojant skrandžio uždegimą [99]. Tačiau tulžies reflukso vaidmuo svarbus ne kiek gastrito, o sunkių GERL formų ir komplikacijų išsivystymui. Taip pat yra diskutuojama, ar skrandžio kūno gleivinės atrofija turi apsauginį vaidmenį sunkioms erozinio ezofagito formoms ir Bareto stemplei išsivystyti [111,215]. Tiriant tulžies reflukso reikšmę Bareto stemplės patogenezeje su gyvūnais ir Bilitec metodu su pacientais, įrodyta, kad stemplės epitelio pažeidimo laipsnis tiesiogiai priklauso nuo tulžies rūgščių koncentracijos stemplėje [116,126]. Nustatyta, kad HCl ir tulžies rūgštys kartu turi žymiai didesnę žalojantį poveikį stemplės epителиui ir reepitelizacijos sutrikimams nei viena HCl [126]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino šiuos publikuojamus duomenis. Biliarinis refluksas statistiškai patikimai dažniau buvo stebimas sergantiems Bareto stemple ir sunkiu eroziniu ezofagitu nei NERL ar A ir B laipsnių eroziniu ezofagitu. Skrandžio atrofija statistiškai patikimai nesiskyrė tarp sergančių eroziniu ezofagitu ir Bareto stemple, tačiau sergančių NERL grupėje skrandžio gleivinės atrofija statistiškai patikimai buvo rečiau nustatoma nei sergantiems sunkiu eroziniu ezofagitu ar Bareto stemple. Nežiūrint šių rezultatų svarbumo sunkių GERL formų patogenezeje, reikia pripažinti, kad endoskopinis tulžies reflukso ir skrandžio gleivinės atrofijos vertinimas yra labai subjektyvus, todėl šiuos rezultatus reikia vertinti kritiškai. Eritemos ir erozijų dažnis skrandyje statistiškai patikimai nesiskyrė sergantiems įvairaus sunkumo GERL.

Tirdami histologinius skrandžio gleivinės požymius stengėmės nustatyti, ar egzistuoja ryšys tarp gastrito, kardito, *H.pylori* infekcijos ir GERL sunkumo. Tai vienas iš labiausiai mokslininkus dominančių klausimų. Mokslinėje literatūroje diskutuojama, ar *H. pylori* sukeltas skrandžio kūno uždegimas ir atrofija apsaugo pacientus nuo GERL bei sunkių jos formų išsivystymo [111,215]. Išlieka neaiškus ir kardito vaidmuo sergantiems GERL [57,60,64]. Tyrimų rezultatai priklauso nuo regiono, kur jie atlikti. Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje, kur infekuotumas *H.pylori* bakterija yra mažas populiacijoje, tarp šios infekcijos, skrandžio kūno atrofijos ir sergamumo GERL ar jo sunkumo ryšys nenustatytas [119,195,204]. Azijoje, Lotynų Amerikoje, kur *H.pylori* infekcijos ir skrandžio kūno atrofijos

dažnis populiacijoje yra didelis, *H.pylori* bakterija ir skrandžio kūno atrofija laikomi kaip apsauginiai veiksniai GERL, ir ypač sunkių jos formų, išsivystymui [76,97,214]. Rytų ir Centrinėje Europoje, kaip ir Lietuvoje, infekuotumas *H.pylori* bakterija populiacijoje yra didelis, ypač vyresniems asmenims. Nepavyko rasti straipsnių, nagrinėjančių gastrito, *H.pylori* bakterijos vaidmens GERL išsivystymui Rytų ir Centrinėje Europoje. Mūsų tyrime 62,6% sergančių GERL buvo infekuoti *H.pylori* bakterija. Palyginę *H.pylori* užkrėstų ir neužkrėstų pacientų histologinius skrandžio urvo, kūno ir kardijos požymius, nustatėme, kad visose skrandžio lokalizacijose sergantiems GERL asmenims lėtinis ir ūmus gleivinės uždegimas buvo statistiškai patikimai didesnis infekuotiems *H.pylori* bakterija. Vertinant šiuos duomenis, reikėtų atkreipti dėmesį, kad užsikrėtę *H.pylori* bakterija, GERL sergantys asmenys dažniausiai serga *H.pylori* sukeltu pangastritu, uždegimui vyraujant urve. Ištyrę įvairaus GERL sunkumo formų skrandžio kūno gleivinės histologinių požymių vidurkius, nustatėme tendenciją, kad *H.pylori* tankis, ūmus uždegimas, atrofija ir žarinė metaplazija statistiškai patikimai mažėja sunkėjant GERL formai. Mažiausi skrandžio kūno histologiniai pakitimai nustatyti sergantiems Bareto stemple, kurie, išskyrus lėtinį gleivinės uždegimą, statistiškai patikimai buvo mažesni nei sergantiems NERL. Tai svarbūs rezultatai, patvirtinantys, kad didelio *H.pylori* infekuotumo šalyje GERL sunkumas atvirkščiai priklauso nuo *H.pylori* sukulto skrandžio kūno uždegimo ir atrofijos laipsnio. Identiški duomenys gauti tiriant kardijos gleivinės histologinius požymius. Todėl galime teigti, kad karditas yra išplitusio skrandžio kūno gastrito seka. Tuo tarpu, išskyrus *H.pylori* kolonizacijos tankį, skrandžio urvo uždegimo, atrofijos ir žarinės metaplazijos vidurkiai statistiškai nesiskyrė sergantiems įvairaus sunkumo GERL formomis. Tai patvirtina nuomonę, kad urvo gastritas neturi reikšmės GERL sunkumui. Ištyrę sergantiems GERL asmenims skrandžio histologinius požymių vidurkius urve, kūne ir kardijoje, nustatėme, kad *H.pylori* kolonizacijos tankis nesiskyrė, o uždegimas ir atrofijos laipsniai urve statistiškai patikimai buvo didesni nei skrandžio kūne ir kardijoje. Tai dar vienas argumentas, patvirtinantis, kad kardito priežastis yra išplitęs *H.pylori* sukeltas gastritas. Apibendrinami tyrimo rezultatus, nustatėme, kad GERL dažniau serga asmenys, kuriems vyrauja urvo gastritas, o kūno uždegimas bei atrofija mažiau išreikšti. Taip pat nustatėme atvirkščią ryšį tarp *H.pylori* kolonizacijos tankio, skrandžio kūno atrofijos ir GERL sunkumo bei Bareto stemplės dažnio. Tačiau remiantis vien šiais duomenimis negalima teigti, kad HCl sekrecijos sumažėjimas gali nulemti GERL sunkumą. Įrodyta, kad Bareto stemplės išsivystymui skrandžio HCl sekrecija neturi jokios reikšmės, o GERL pagrindinis patogenetinis veiksnys yra tranzitorinis apatinio stemplės rauko atsipalaidavimas [72,105,127,148]. *H.pylori* apsauginis vaidmuo GERL ir Bareto

stemplės išsivystymui yra daugiafaktorinis (stimuliuodama gastrino sekreciją, sumažina apatinio stemplės rauko tonusą bei esant pangastritui, išskirdama ureazę, ties kardija sudaro šarminę terpę) ir ne iki galo ištirtas. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtino nuomonę, kad, priklausomai nuo infekuotumo *H.pylori* bakterija populiacijoje, egzistuoja skirtingi patogenetiniai veiksniai GERL ir Bareto stemplės išsivystymui. Tai iš dalies nulemia sergamumo šiomis ligomis skirtumus įvairiuose regionuose.

Labai svarbu GERL sergančiam ligoniui nustatyti erozinio ezofagito sunkumo laipsnį. Sergant C ir D laipsnių eroziniu ezofagitu yra didesnė rizika komplikacijoms atsirasti, blogesni gydymo rezultatai, didesnė recidyvo tikimybė nutraukus gydymą [116,124]. Norėdami prognozuoti, kokie veiksniai lemia sunkaus erozinio ezofagito išsivystymą, atlikome daugiafaktorinę analizę, kurios sudarytame matematiname modelyje priklausomu kintamuoju pasirinkome C ir D laipsnių erozinį ezofagitą. Nustatėme, kad svarbiausi veiksniai, leidžiantys prognozuoti sunkaus erozinio ezofagito išsivystymą, yra vyriška lytis, diafragmos stemplinės angos išvarža ir *H.pylori* infekcijos nebuvimas. Gauti duomenys neprieštarauja teorijai, kad erozinio ezofagito sunkumas tiesiogiai priklauso nuo HCl poveikio intensyvumo bei trukmės [21,87,198,210]. Šį poveikį sustiprina diafragmos stemplinės angos išvarža [22,86,88,151] ir *H.pylori* infekcijos nebuvimas [1,111,201]. *H.pylori*, netiesiogiai slopindama HCl sekreciją skrandyje, veikia kaip apsauginis veiksnys GERL patogenezėje. Epidemiologinėse studijose įrodyta, kad vyrai GERL serga dažniau ir sunkesnėmis formomis. Tai neprieštarauja mūsų gautiems rezultatams.

Vienas iš svarbesnių darbo uždavinių buvo nustatyti veiksnius, turinčius reikšmės Bareto stemplei išsivystyti GERL sergantiems ligoniams. Šiuo tikslu atlikome daugiafaktorinę analizę, kurios sudarytame matematiname modelyje priklausomu kintamuoju pasirinkome Bareto stemplę. Rezultatuose matome, kad svarbiausias rizikos veiksnys Bareto stemplei išsivystyti yra kartu su ezofagitu esanti stemplės opa ir/ar striktūra. Tai patvirtina nuomonę, kad geresnės sąlygos metaplazijai stemplėje atsirasti susidaro jau esant sunkiai pažeistai gleivinei, kai vyksta intensyvūs regeneraciniai ir proliferaciniai procesai. *H.pylori* infekcijos nebuvimas [117,201], didelė diafragmos stemplinės angos išvarža [22,140], rūkymas > 10 cigarečių per parą [176,184], amžius virš 60 metų [24] yra nepriklausomi rizikos veiksniai Bareto stemplei išsivystyti. Minėti duomenys neprieštarauja literatūroje publikuotiems, išskyrus *H.pylori* infekciją. Mokslinėje visuomenėje nepasiektas sutarimas šiuo klausimu. Atlikta daug tyrimų, nagrinėjančių *H.pylori* infekcijos apsauginį vaidmenį Bareto stemplės išsivystyme. Atliktoje metaanalizėje, vertinant per paskutinius 10 m. atliktų tyrimų rezultatus, ryšys tarp *H.pylori* ir Bareto stemplės nebuvo nustatytas. Tačiau buvo remtasi tyrimų

rezultatais, kurių dauguma atlikti Vakarų šalyse, kur infekuotumas *H.pylori* bakterija populiacijoje yra mažas [154]. Remdamiesi savo rezultatais, galime daryti išvadą, kad esant dideliame infekuotumui *H.pylori* populiacijoje, egzistuoja atvirkščias ryšys tarp *H.pylori* infekcijos ir Bareto stemplės. Tai iš dalies paaiškintų mažesnį sergamumą Bareto stemple tirtame kontingente Lietuvoje. Panašių tyrimų, atliktų Rytų Europoje, nepavyko rasti. Tačiau yra atlikta nemažai tyrimų šalyse (Kolumbijoje, Jordanijoje, Meksikoje, Japonijoje), kur infekuotumas *H.pylori* bakterija taip pat yra aukštas. Jie patvirtino *H.pylori* ir jos štamo *cagA+* apsauginį vaidmenį Bareto stemplės išsivystyme [1,31,117,201]. Apibendrinant šių tyrimų rezultatus, *H.pylori* vaidmuo Bareto stemplės išsivystymui yra netiesioginis, priklauso nuo štamo virulentiškumo, paplitimo populiacijoje ir nėra pagrindinis. Mūsų nustatyti veiksniai (diafragmos stemplinės angos išvarža, erozinio ezofagito komplikacijos (opa, striktūra)) bei kai kurių mokslininkų priskiriama ilgesnė GERL trukmė, vyriška lytis yra neabejotini rizikos veiksniai Bareto stemplei išsivystyti [69,107]. Švedai, ištyrę 26 Bareto stemple sergančius ligonius, kaip rizikos veiksnį be rūkymo nustatė ir piknaudžiavimą alkoholiu, kurio poveikio mes savo studijoje netyrėme dėl deontologinių priežasčių [159].

6.3. Ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple sergančių ligonių klinikinių ir morfologinių duomenų analizė ir 24 mėnesių trukmės ligos progresavimo stebėjimo tyrimas

„Klasikinė“ Bareto stemplė ilgą laikotarpį buvo diagnozuojama endoskopijos metu nustačius liaukinį epitelį stemplėje, išplitusį daugiau kaip 3 cm. virš Z linijos. Tik atlikus ilgalaikes stebėjimo studijas, 1992 metais buvo įrodyta, kad malignizacija galima ir esant liaukiniam epiteliumi trumpesniam kaip 3 cm. ilgio virš Z linijos [163]. Taip atsirado sąvoka „trumpo ir ilgo segmento Bareto stemplė“. Tyrime, kuriame dalyvavo 30 pacientų, palyginome trumpo ir ilgo segmentų Bareto stemplės demografinius rodiklius, klinikinius, endoskopinius ir morfologinius požymius, turinčius reikšmės ligos išsivystymui. Vienas iš tikslų buvo pagrįsti abiejų Bareto stemplės formų patogenetinius tiek panašumus, tiek ir skirtumus, rezultatus palyginti su kitose šalyse skelbiamais duomenimis. Taip pat buvo siekiama įvertinti veiksniai, kurie sąlygoja metaplazinio epitelio išplitimo ilgį stemplėje, palyginti gautus duomenis su skelbiamais straipsniuose. Sergamumas trumpo segmento Bareto stemple Vakarų šalyse svyruoja 6–12% tarp besikreipiančių endoskopiniam tyrimui dėl rėmens graužimo, t.y. beveik 3–5 kartus didesnis nei ilgo segmento, kuris yra 1–5% [167]. Šis santykis per paskutinius 3 dešimtmečius palaipsniui didėjo, nes, pagerėjus

endoskopinei aparatūrai ir diagnostikai, buvo nustatoma daugiau naujų trumpo segmento Bareto stemplės atvejų [33]. Mūsų tyrimo rezultatai yra panašūs kaip ir tyrimų duomenys, skelbiami mokslinėje literatūroje. Sergamumas tarp ligonių, kurie skundžiasi rėmens graužimu ir/ar dispeptiniais simptomais, tiek ilgo (0,32%), o ypač trumpo segmento (0,35%) Bareto stemple buvo žymiai mažesnis nei Šiaurės Amerikoje, kur jis yra didžiausias pasaulyje, tačiau buvo panašus į Šiaurės Europos šalių. Švedai atliktoje epidemiologinėje studijoje, kurioje dalyvavo 3000 suaugusių gyventojų, diagnozavo 5 (0,5%) ilgo ir 11 (1,1%) trumpo segmento Bareto stemplės atvejų [159]. Suomijoje atlikto tyrimo metu sergamumas Bareto stemple buvo 1% tarp endoskopiniam tyrimui atsiųstų pacientų su rėmens graužimu ir dispeptiniais skundais bei 4,4% pacientų - tarp GERL sergančių [203]. Sergamumo skirtumo priežastys įvairiuose regionuose yra panašios kaip ir nekomplikuoto GERL atveju: skirtingas paplitimas *H.pylori* infekcijos populiacijoje, mitybos įpročiai, kultūriniai ir genetiniai veiksniai. Taip pat reikšmės turi bendras sergamumas GERL šalyje, o ypač sunkiomis formomis [36,142,209,212]. Reikia atkreipti dėmesį, kad mūsų tyrime Bareto stemplė buvo diagnozuota tiriant iš eilės visus pacientus, kurie skundėsi rėmeniu ir/ar dispeptiniais simptomais. Į šią grupę pateko ne vien rizikos grupės asmenys, bet ir jaunesnio amžiaus, moteriškos lyties pacientai, kurie Bareto stemple serga žymiai rečiau. Sergantys ilgo segmento Bareto stemple vyrai ir moterys statistškai patikimai buvo vyresni už trumpo segmento Bareto stemple sergančius atitinkamos lyties asmenis abiejose grupėse. Trumpo segmento Bareto stemple sirgo tik 1,3 karto daugiau ligonių, nors literatūroje šis santykis nurodomas didesnis [14,142,167]. Kūno svoris buvo panašus abiejose grupėse ir statistškai patikimai nesiskyrė. Sergantys Bareto stemple dažniau buvo nutukę nei sveiki, tačiau nėra paskelbta duomenų, kad viršsvoris turėtų reikšmės Bareto metaplazijos ilgiui [18,183]. Nėra vieningos nuomonės, kodėl sergantys Bareto stemple ar stemplės adenokarcinoma dažniau turi viršsvorį. Tikriausiai tam reikšmės turi ne tik HCl ir tulžies reflukso provokavimas, bet ir padidėjusi įvairių biologinių mediatorių (kortikosteroidų, augimo faktoriaus, insulino) sintezė, kuri stebima ir prie kitos lokalizacijos piktybinių susirgimų, esant nutukimui [183,184].

Dauguma mokslininkų sutaria, kad Bareto stemplės segmento ilgis labiausiai priklauso nuo HCl reflukso dažnio, trukmės ir kiekio [7,45,145,207]. Logiška būtų galvoti, kad veiksniai, kurie turi reikšmės dažnesniam, ilgesniam refluksui atsirasti, gali įtakoti ilgo segmento Bareto stemplės išsivystymą. Šią mintį patvirtino B. Avidan ir kitų mokslininkų (2002) publikuoti duomenys [7,8]. Jie įrodė, kad kuo mažesnis pH stemplėje, tuo nustatomas sunkesnis gleivinės pažeidimas ir ilgesnis Bareto stemplės segmentas. Jo ilgis taip pat tiesiogiai priklausė nuo refluksą provokuojančių veiksnių: diafragmos stemplinės angos

išvaržos buvimo ir dydžio, rūkymo, suvartojamo alkoholio kiekio. Panašius duomenis gavo švedų mokslininkai, ištyrę 116 Bareto stemple sergančių ligonių. Jie nustatė, kad diafragmos stemplinės angos išvarža ir erozinio ezofagito buvimas yra susiję su ilgo segmento, o rūkymas ir alkoholio vartojimas – su trumpo segmento Bareto stemple [159]. Mes palyginome HCl refliuksą provokuojančių veiksnių (išvarža, rūkymas, lėtinė obstipacija) įtaką Bareto stemplės segmento ilgiui. Mūsų gautuose rezultatuose lėtinė obstipacija ir diafragmos stemplinės angos išvaržos dydis kaip predisponuojantys pataloginį refliuksą veiksniai statistiškai patikimai dažniau buvo stebimi sergantiems ilgo nei trumpo segmento Bareto stemple, o rūkymo dažnis nesiskyrė abiejose grupėse. Mokslinės literatūros duomenys taip pat patvirtina išvaržos dydžio reikšmę GERL sunkumui ir jos komplikacijų atsiradimui [45,215]. Atlikti D. Vakelin (2003), S. Padda (2001) klinikiniai tyrimai įrodė, kad Bareto metaplazinio segmento ilgis tiesiogiai priklauso nuo išvaržos dydžio [145,207,215]. Nepavyko mokslinėje literatūroje rasti duomenų, kurie nagrinėtų lėtinės obstipacijos vaidmenį Bareto stemplės segmento ilgiui. Nežiūrint mažo mūsų tirtų pacientų atvejų skaičiaus ir dažno obstipacijos paplitimo populiacijoje vyresniame amžiuje, gauti rezultatai yra įdomūs ir logiški, todėl negalime visai nekreipti dėmesio nors ir esant netiesioginiam šio veiksio vaidmeniui Bareto stemplės išsivystyme.

Sergančių Bareto stemple ligonių klinika nespecifinė, dažniausiai skundai būna panašūs kaip ir sergant nekomplikuotu GERL, o kartais ligoniai gali neturėti jokių skundų [52]. Vertindami dispeptinių simptomų pasireiškimo dažnį tarp sergančių ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple, statistiškai patikimo skirtumo nenustatėme. Įdomu buvo analizuoti rėmens dažnį ir intensyvumą sergantiems Bareto stemple. Šiuo klausimu literatūroje išsakomos dvi prieštaringos nuomonės. Galvojama, kad intensyvesnis ir ilgiau trunkantis HCl refliuksas sukelia sunkesnę ir labiau išplitusią metaplaziją stemplės gleivinėje, todėl šių ligonių refliukso simptomatika turėtų būti labiau išreikšta. P. Sharma (2005), remdamasis atliktų tyrimų rezultatais, nustatė, kad būtent nakties metu įvykstantis refliuksas yra vienas iš veiksnių ilgo segmento Bareto stemplės išsivystyme [166]. Kita grupė mokslininkų, remdamasi R.J. Loffeld (2003) tyrimo duomenimis, teigia, kad metaplazinis epitelis išsivysto kaip apsauginis barjeras prieš HCl žalojančią poveikį [114]. Dėl to sumažėja metaplazinio epitelio jautrumo slenkstis ir refliukso simptomatika. Tirdami rėmens dažnį priklausomai nuo padėties ir paros laikotarpio neradome skirtumo tarp sergančių ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple. Tačiau rėmens intensyvumas statistiškai patikimai buvo didesnis sergant trumpo segmento Bareto stemple.

Analizuodami ir lygindami histologinius skrandžio gleivinės požymius priklausomai nuo Bareto stemplės ilgio, nustatėme, kad skrandžio urvo ir kūno gleivinėje *H.pylori* tankio, atrofijos ir žarinės metaplazijos vidurkiai statistiškai patikimai buvo didesni sergantiems trumpo segmento Bareto stemple. Skrandžio kardijos gleivinėje visų požymių vidurkiai taip pat buvo didesni sergantiems trumpo segmento Bareto stemple, nors statistinio patikimumo lygio šis skirtumas nepasiekė. Skrandžio uždegimo požymių išreikštumas buvo vienodas sergant trumpo ir ilgo segmento Bareto stemple. Tiriant skrandžio kardialinės dalies histologinių požymių vidurkius, statistinio skirtumo nebuvo stebėta sergantiems trumpo ir ilgo segmento Bareto stemple. Remdamiesi gautais rezultatais, galime teigti, kad sergant trumpo segmento Bareto stemple, būna labiau išreikšta lėtinės *H.pylori* infekcijos sąlygota skrandžio urvo ir kūno atrofija bei žarinė metaplazija. Mūsų duomenys patvirtina gerai žinomą nuomonę, *H.pylori* infekcijos sukelta skrandžio kūno gleivinės atrofija, sumažindama HCl sekreciją, turi apsauginį vaidmenį sunkesnių GERL ir Bareto stemplės formų išsivystymui [31,111,168,212]. Mokslinėje literatūroje nėra vieningos nuomonės dėl pakitimų kardijoje reikšmės trumpo segmento Bareto stemplės išsivystymui. Vertindami tai, kad histologiniai kardialinės skrandžio dalies požymiai rasti panašūs nepriklausomai nuo Bareto metaplazijos ilgio, galime tvirtinti, kad pakitimai kardijoje nėra susiję su trumpo segmento Bareto stemplės išsivystymu, o sąlygoti išplitusios *H.pylori* infekcijos sukkelto pangastrito. Palyginę histologinius stemplės gleivinės uždegiminių požymių ir žarinės metaplazijos išreikštumą, nenustatėme statistinio skirtumo sergantiems ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple. Literatūros duomenimis, uždegiminiai stemplės gleivinės histologiniai požymiai yra labai nespecifiniai, jų vertinimas labai priklauso nuo patologo, o jei kartu būna metaplazija, yra ir mažai informatyvūs [169]. Remdamiesi tyrimo rezultatais, galime daryti išvadą, kad histologinis stemplės gleivinės ištyrimas yra svarbiausia diagnozuojant metaplazijos buvimo faktą, o ne metaplazijos intensyvumą ar nustatant ezofagitą.

Norėdami nustatyti Bareto stemplės ir skrandžio uždegimo ryšį, palyginome Bareto stemple sergančių ligonių skrandžio urvo, kūno ir kardijos gleivinių histologinius požymius. Dėl mažo ligonių skaičiaus ilgo ir trumpo segmento ligonių grupes sujungėme į vieną Bareto stemple sergančių grupę. *H.pylori* kolonizacijos tankis palaipsniui mažėjo einant nuo urvo link kardijos, nors statistinio patikimumo lygio neradome. Lėtinis ir ūmus uždegimas statistiškai patikimai buvo didžiausias skrandžio urve, tuo tarpu gleivinės atrofija buvo ryškiausia skrandžio kūne.

Predisponuojančių veiksnių palyginimas sergant ilgo ir trumpo segmento Bareto stemple parodė, kad abiem atvejais ligos išsivystymą nulemia panašūs predisponuojantys veiksniai.

Tai patvirtina abiejų formų patogenetinį panašumą. Anksčiau literatūroje pasirodę teiginiai, kad trumpo segmento išsivystymą predisponuoja skirtingi veiksniai ir kad tai nėra GERL komplikacija, ateityje nebeturi mokslinio pagrindimo ir logikos. Apibendrinami galime daryti išvadą, kad ilgo ir trumpo segmento Bareto stemplės išsivystymą lemia tie patys patogenetiniai veiksniai, tik kai kurie iš jų labiau išreikšti ir dažniau nustatomi sergant sunkesne forma – ilgo segmento Bareto stemple.

Daugelio klinikinių tyrimų rezultatai įrodė, kad stemplės adenokarcinoma iš Bareto stemplės išsivysto žymiai dažniau nei sergant nekomplikuotu GERL ar bendroje populiacijoje [142,202,208]. Priklausomai nuo regiono, tik 0,5–1% sergančių Bareto stemple ligonių per metus išsivysto stemplės adenokarcinoma [167,184,202]. Svarbiausias pacientų, sergančių Bareto stemple, sekimo tikslas yra laiku nustatyti ligos progresavimą ir kuo ankstesnėje stadijoje diagnozuoti stemplės adenokarcinomą [83,186]. Vertinant tai, kad tik labai mažai sergančių Bareto stemple ligonių grupei išsivysto stemplės adenokarcinoma, šie ligoniai dažniausiai miršta nuo gretutinių ligų, dažniausiai nuo kardiovaskulinių, o ne nuo stemplės adenokarcinomos, kai kurie mokslininkai abejoja sekimo tikslingumu [197,199]. Tačiau, remiantis atliktų tyrimų duomenimis, ligoniams, kurie buvo pastoviai stebimi gydytojų, stemplės adenokarcinoma buvo diagnozuota pradinėse stadijose ir pooperacinis išgyvenamumas buvo žymiai geresnis nei nestebėtiems [118,213]. Mokslinėje literatūroje labiausiai nagrinėjami stemplės adenokarcinomos ir displazijos išsivystymo iš Bareto stemplės klausimai. Daugelis tyrimų patvirtina laipsnišką ligos progresavimą iš Bareto stemplės į mažo, vėliau į didelio laipsnio displaziją ir vėliausiai - į stemplės adenokarcinomą [155]. Mes 5 ligoniams (16,7%), sergantiems ilgo segmento Bareto stemple, po 24 mėn. stebėjimo, tirdami histologiškai nustatėme mažo laipsnio displaziją. Daugelyje atliktų studijų ligoniai buvo stebimi ilgesnį laikotarpį. Labai panašūs į mūsų rezultatai gauti dviejuose JAV centruose. 4 metų laikotarpiu mažo laipsnio displazija išsivystė 17,6–18,6 proc. atvejų, be to 3–3,9 proc. nustatyta ir didelio laipsnio displazija [92,142]. P. Sharma su bendraautoriais (1998), stebėjęs tik trumpo segmento Bareto stemple sergančius pacientus, per 3 metus mažo laipsnio displaziją nustatė 9,3%, didelio – 6,2% [168]. Mokslinėje literatūroje mažiau dėmesio skiriama Bareto stemplės ilgio pasikeitimui nagrinėti. Sergant ilgo segmento Bareto stemple yra didesnė rizika stemplės adenokarcinomai išsivystyti nei trumpo segmento. A. Wong (2005) tyrimo duomenimis, adenokarcinoma per metus vystosi iš ilgo segmento 0,8%, o iš trumpo segmento Bareto stemplės – 0,2% sergančių ligonių [212]. Remdamiesi šiais duomenimis, mes segmento ilgio padidėjimą vertinome kaip Bareto stemplės ligos progresavimą. Mokslinėje literatūroje apie Bareto metaplazijos ilgio didėjimą galima rasti

prieštarų straipsnių. P. Benipal (2001), stebėjęs Bareto stemplės sergančius ligonius 5 metus, nepastebėjo metaplazijos ilgio pasikeitimų [14]. Tuo tarpu R. Dekel (2003), tyręs 55 Bareto stemplės atvejus, nustatė, kad vieniems pacientams stebėta metaplazijos ilgio regresija, o kitiems – progresavimas [40]. Pakartotinai endoskopiškai tirdami ligonius po 24 mėnesių nustatė, kad, sergantiems ilgo segmento Bareto stemple, iš 13 asmenų metaplazijos ilgio regresijos nestebėta nei vienam. Tuo tarpu iš 17 asmenų, kuriems stebėjimo pradžioje buvo nustatyta trumpo segmento metaplazija, po 24 mėnesių 3 (10%) pacientams nustatė ilgo segmento Bareto stemplę. Atsižvelgiant į sąlyginai trumpą stebėjimo laikotarpį (24 mėnesiai), nors ir nediagnozuojame didelio laipsnio displazijos ir stemplės adenokarcinomos, galime teigti, kad nustatė ženkli Bareto stemplės progresavimą.

Kadangi stemplės adenokarcinoma iš Bareto stemplės išsivysto retai, dauguma mokslininkų rekomenduoja sekimui atrinkti tik rizikos grupės Bareto stemplės sergančius ligonius, kuriems yra didesnė tikimybė adenokarcinomai išsivystyti. Siekiami nustatyti veiksnius, turinčius reikšmės Bareto stemplės progresavimui, išanalizavome įvairius demografinius, klinikinius, endoskopinius ir histologinius rodiklius. Tam tikslui sudarėme matematinį modelį, kuriame priklausomu kintamuoju pasirinkome stemplės metaplazijos pasikeitimą iš trumpo į ilgą ir displazijos radimą tiriant histologiškai. Nustatė, kad stemplės opų ir/ar striktūrų buvimas ir sunkus erozinis ezofagitas (C ir D laipsnių) yra pagrindiniai požymiai, kuriems esant galima tikėtis Bareto stemplės progresavimo. Pasaulyje dar nėra nuspręsta, kurie veiksniai yra svarbiausi displazijai ir stemplės adenokarcinomai išsivystyti. Amerikos mokslininkai neabejotiniams rizikos veiksniams priskiria vyresnį amžių, ilgą ligos trukmę, vyriška lytį, viršsvorį [36]. Tačiau šioms duomenims patvirtinti siūloma atlikti ne mažiau 10 metų stebėjimo tyrimą, reguliariai atliekant endoskopijas su histologiniu ištyrimu, įtraukiant ne mažiau 10000 ligonių [166].

Stebėdami sergančius Bareto stemple ligonius, palyginome klinikinius, endoskopinius ir histologinius požymius prieš ir po 24 mėnesių sekimo. Per dvejus metus ligonių nusiskundimų pobūdis ir dažnis statistiškai patikimai nepasikeitė. Šie duomenys būdingi Bareto stemplės eigai, nes, remiantis literatūra, sergantiems Bareto stemple simptomatika nespecifinė, laikui bėgant mažai keičiasi ir diagnostikai neinformatyvi [186]. Lyginant endoskopinius duomenis, stebėjimo laikotarpiu statistiškai patikimai padaugėjo stemplės striktūrų skaičius ir sumažėjo erozinio ezofagito dažnis. Nežiūrint sumažėjusio erozinio ezofagito atvejų skaičiaus, jis išliko gana aukštas – 83,3%. Šiems rezultatams paaiškinti yra keletas priežasčių. Visų pirma, šiuos ligonius gydė bendrosios praktikos gydytojai, kurie, kaip matome, ne visai užtikrina efektyvų komplikuočių GERL formų gydymą. Todėl argumentuota

rekomendacija yra tai, kad lengvas GERL formas siūloma gydyti bendrosios praktikos gydytojams, o sunkesnes ir komplikuotas – specialistams. Vokiečiai, remdamiesi atlikto tyrimo rezultatais, įrodė, kad, esant eroziniam ezofagitui ir Bareto stemplei kartu, reikia skirti intensyvesnį ir ilgesnį antisekrecinį gydymo kursą nei įprasta [119]. Iš dalies nepakankamo gydymo rezultatus įtakojo paini (norint tęsti kompensuojamą gydymą kas du mėnesius reikia atlikti endoskopiją) bei nepakankamai efektyvi kompensavimo sistema mūsų šalyje. Striktūrų skaičiaus padidėjimą taip pat galima pagrįsti nepakankamai efektyviai gydytu eroziniu ezofagitu. Analizuodami kardijos, stemplės, skrandžio ir stemplės jungties histologinių požymių dinamiką per 24 mėn. laikotarpį, nustatėme, kad statistiškai patikimai padidėjo uždegimo, atrofijos ir žarninės metaplazijos požymių vidurkiai bei *H.pylori* kolonizacijos tankis kardijos gleivinėje. Stemplės ir skrandžio jungties, stemplės gleivinėje statistiškai patikimų pakitimų nenustatėme. Vertindami tai, kad pakitimai nustatyti tik kardijoje, nesant jų stemplėje ir skrandžio ir stemplės jungties gleivinėje, galime daryti išvadą, kad minėti pasikeitimai kardijoje yra tolimesnė *H.pylori* infekcijos seka ir visiškai nepriklausomi bei neįtakojantys histologinių požymių stemplėje ir skrandžio - stemplės jungtyje. Mokslinėje literatūroje yra daug straipsnių, kurie patvirtina mūsų duomenis. JR. Goldblum (2000) duomenimis, uždegimas ir žarninė metaplazija kardijoje nesiskyrė GERL sergantiems ir sveikiems, o buvo skirtingi *H.pylori* infekuotiems ir ne pacientams [60]. A. Hackelsberger (1998), ištyręs 300 endoskopijai atsiųstų pacientų, nustatė, kad pakitimai kardijoje buvo susiję su *H. pylori* infekcija ir skrandžio kūno gastritu, o ne su GERL [63]. S. Spechler (1994) nustatė, kad histologiniai pakitimai kardijoje susiję su skrandžio atrofija ir *H.pylori* ir nesiskyrė nuo histologinių pakitimų skrandžio kūne [177].

7. Išvados

1. Gastroeozofaginio reflukso ligos komplikacija – ikivėžinis susirgimas, Bareto stemplė, diagnozuota 0,82% pacientų, kurie buvo atsiųsti endoskopiniam ištyrimui su viršutiniojo virškinamojo trakto skundais ir/ar „pavojaus“ simptomais, ir 6,9% pacientų, sergančių eroziniu ezofagitu.
2. Gastroeozofaginio reflukso ligos sunkumo laipsnis tiesiogiai priklauso nuo diafragmos stemplinės angos išvaržos buvimo bei jos dydžio ir atvirkščiai – nuo infekuotumo *H.pylori*.
3. Sunkus erozinis ezofagitas (C ir D laipsnių) yra susijęs su vyriška lytimi, diafragmos stemplinės angos išvarža ir *H.pylori* nebuvimu.
4. Ikivėžinis susirgimas, Bareto stemplė, yra susijusi su stemplės opa ir/ar striktūra, diafragmos stemplinės angos išvarža, vyresniu ligonių amžiumi, rūkymu ir *H.pylori* infekcijos nebuvimu.
5. Skrandžio kūno gleivinės uždegimo ir atrofijos intensyvumas yra atvirkštine priklausomybe susijęs su gastroeozofaginio reflukso ligos sunkumu ir yra mažiausias Bareto stemplės atveju.
6. Skrandžio kardialinės dalies gleivinės uždegimas (karditas) yra išplitusio *H.pylori* sukulto gastrito pasekmė ir nesusijęs su gastroeozofaginio reflukso liga bei Bareto stemple.
7. Sergantiems ilgo segmento Bareto stemple stebima didesnė diafragmos stemplinės angos išvarža bei mažesnė skrandžio gleivinės atrofija, žarninė metaplazija ir *H.pylori* kolonizacija skrandžio gleivinėje nei sergantiems trumpo segmento Bareto stemple.
8. Stemplės opa ir/ar striktūra, sunkus erozinis ezofagitas (C ir D laipsnių) yra svarbiausi Bareto stemplės progresavimo veiksniai.

8. Literatūros sąrašas

1. Allan P, Weston MD, Adnan S, et al. Prospective evaluation of prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:387-394.
2. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 579 – 81.
3. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 93 - 100.
4. Armstrong D, Talley NJ, Lauritson K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy – negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20.
5. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8:87-101.
6. Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia and the anatomy of repair. *Surg Gynaecol Obstet* 1951; 92: 419 – 31.
7. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 256 – 64.
8. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. There are no reliable symptoms for erosive esophagitis or Barrett's esophagus: endoscopic diagnosis still essential. *Aliment Pharm Ther* 2002; 16: 735 – 42.
9. Bayerdorffer E., Lehn N., Hatz R. et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992; 106:1575-1582.
10. Barak N, Ehrenpreis ED, Harrison JR, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev* 2002; 3: 9 – 15.
11. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and „oesophagitis“. *BR J Surg* 1950; 38:175-182.
12. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41:881-894.
13. Behar J, Biancini P, Sheahan DJ, et al. Evaluation of esophageal tests in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 71: 9 – 15.

14. Benipal P, Garewal HS, Sampliner RE, et al. Short segment Barrett's esophagus: relationship of age with extent of intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3084 – 8.
15. Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population based – study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 86-91.
16. Blot WJ. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (Suppl 15): 2 - 8.
17. Bosher LH, Taylor FH. Heterotopic gastric mucosa in the esophagus with ulceration and stricture formation. *J Thorac Surg* 1951; 21: 306 – 12.
18. Brotze S, McElhinney C, Weston A, et al. The prevalence of Barrett's oesophagus in patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease. *Gastrointes Endosc* 2002; 55:W1396, AB203.
19. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120:1630-9.
20. Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:226-34.
21. Cadot G, Bruhat A. Multivariate analysis of pathophysiological factors in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998; 51: 1672 – 81.
22. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2054-59.
23. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109: 1541 – 6.
24. Cameron AJ, Lomboy CT. Barrett's esophagus: age, prevalence and extent of columnar epithelium. *Gastroenterology* 1998; 103: 1241 – 45.
25. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, et al. Prevalence of columnar – lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population – based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99: 918-922.
26. Campos GM, DeMeester SR, Peters JH, et al. Predictive factors of Barrett's esophagus: multivariate analysis of 502 patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 2001; 136: 1267 – 73.
27. Carlsson R, Frison L, Lundell L, et al. Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 77 - 9.

28. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. GORD in primary care – an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10; 119 – 24.
29. Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C, et al. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 454 – 8.
30. Castell DO, Katzka DA. Importance of adequate acid suppression in the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1999; 117: 1509 – 10.
31. Chow WF, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse correlation between CagA + strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of oesophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588 – 90.
32. Collard JM. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus. The case for esophagectomy. *Chest Surg Clin North Am* 2002;12:77-92.
33. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted county, Minnesota. *Gut* 2001; 48:304-9.
34. Conio M, Romero Y. Epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in America. *Gastroenterology* 2001; 114: 503 – 9.
35. Connor MJ, Weston AP, Mayo MS, et al. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in patients undergoing upper endoscopy for dyspepsia in a VA population. *Dig Dis Sci* 2004; 49:920-4.
36. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's esophagus and adenocarcinoma; a population – based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633 – 40.
37. Cohen S, Harris LD. The lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1972; 63: 1066 – 72.
38. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, et al. Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: clinical, radiologic, endoscopic, manometric and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery* 1998; 123:645-57.
39. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, et al. Can expect of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut* 2003; 52; 486 – 9.
40. Dekel R, Vakelin DE, Wendel C, et al. Progression or regression – is it all in the eye of the beholder ? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2612 – 5.
41. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Janssens J, the Genval Workshop Group. An evidence – based appraisal of reflux disease management. *Gut* 1998; 44: S1 – S16.

42. Didio LA, Anderson MC. The sphincters of digestive system. Anatomical, functional and surgical considerations. Baltimore: Williams and Wilkins 1968.
43. Dixon M, Genta R, Yardley J, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-68.
44. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, et al. Technique, indications and clinical use of 24 hour esophageal monitoring, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656-670.
45. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 27 – 31.
46. El – Omar E, Oien K, El – Nujumi A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15 – 24.
47. El – Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243 – 50 .
48. El – Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327 – 33.
49. El – Serag HB, Sonnenberg A. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1999; 13: 457 – 61.
50. Eugene Y, Chang MD, Cynthia D, et al. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinomatosis in patients with Barrett esophagus: a systemic review. *Ann Surg* 2007; 246: 11-21.
51. Endzinas Z, Mickevicius A, Kiudelis M. The influence of Barrett's esophagus on the clinical signs and postoperative results of GERD. *Zentrabl Chir* 2004; 129: 99-103.
52. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1569 – 1591.
53. Fallone CA, Barkun AN, Gottke UM, et al. Association of Helicobacter pylori genotypes with gastroesophageal reflux disease and upper gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 659 – 69.
54. Franzi SJ, Martin CJ, Cox MR, et al. Responce of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *Am J Physiol* 1990; 259: 380 – 85.
55. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, et al. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. The European study group for antireflux surgery. *Endoscopy* 1997; 29: 298-308.
56. Galmiche J, Barthelemy P, Hamelin B, et al. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double – blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 765 – 73.

57. Genta RM, Huberman RM, Graham DY, et al. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994; 25:915-919.
58. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994; 25:915-9.
59. Gerson LB, Shetler K. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123:461-7.
60. Goldblum JR. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, or both. *Dig Dis* 2000; 18: 14 - 19.
61. Gudmundsson K, Johnson F, Joelsson B. The time pattern of gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 75 – 9.
62. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. *Surg Endosc* 1998; 12:186-188.
63. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut* 1998;43:17-21.
64. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Prevalence and pattern of *Helicobacter pylori* gastritis in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:22204.
65. Hage M, Siersema HM, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12,7 years. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1175-9.
66. Hassall E, Dimmick JE, Magee JF, et al. Adenocarcinoma in childhood Barrett's esophagus: case documentation and the need for surveillance in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 282 – 8.
67. Hassan MK, Joshi AV, Madhavan S, et al. Obesity and health – related quality of life: a cross – sectional analysis of the US population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1227 – 1232.
68. Heidelbaugh JJ, Nostrant TT, Kim C. Management of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1311 – 8.
69. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116:277-85.
70. Hirschowitz BI. Gastric acid and pepsin secretion in patients with Barrett's esophagus and appropriate controls. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1384-91.

71. Hirschowitz BJ. A critical analysis with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149 – 58.
72. Holloway Rh, Penagini R, Ireland AC, et al. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268: 128 – 38.
73. Hongo M. Barrett's oesophagus and carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:50-4.
74. Helm FJ, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1994; 310: 284 – 8.
75. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro – oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995; 27: 67 -70.
76. Yamaoka Y, Osato MS, Sepulveda AR, et al. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 91 – 6.
77. Yeh C, Hsu CT, Sampliner RE, et al. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan: a higher frequency than expected. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 702 – 6.
78. Jankowski JA, Provenzale D, Moayed P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the West. *Gastroenterology* 2002; 122:588-90.
79. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn – the acid test. *Gut* 1989; 30: 1523 – 5.
80. Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, et al. Are esophageal symptoms reflux-related ? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 497 – 502.
81. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660 – 4.
82. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1994; 62:425-32.
83. Joint statement of ASGE, ACG and AGA. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 663 – 8.
84. Jonaitis LV, Kiudelis G, Kupcinskas L. Characteristics of patients with erosive and nonerosive GERD in high – *Helicobacter pylori* prevalence region. *Dis Esophagus* 2004; 17: 223 – 7.
85. Jones MP, Sloan SS, Jovanovic B, et al. Impaired aggression rather than increased access: an important independent predictor of erosive oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 625 – 31.

86. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1711 – 7.
87. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH monitoring. A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982 – 96.
88. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, et al. The effect of hiatus hernia on gastro – oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476 – 82.
89. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In Sleisinger MH. *Gastrointestinal disease*; 1998: 498 – 517.
90. Kang, JY, Ho KY. Different prevalences of reflux disease and hiatus hernia among patients in England and Singapore. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 845 – 50.
91. Kang JY, Tay HH, Yap I, et al. Low frequency of endoscopic esophagitis in Asian patients. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 70 – 3.
92. Katz D, Rothstein R, Schned A, et al. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett’s esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 536 – 41.
93. Katz PO. Putting immediate release PPI in to clinical practice improving acid control and avoiding complications. *Aliment Pharmacol* 2005; 31: 31 – 8.
94. Kauer WK, Peters JH, Ireland AP, et al. Mixed reflux of duodenal and gastric juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995; 222: 525 – 33.
95. Kawanishi M. Will symptomatic gastroesophageal reflux disease develop into reflux esophagitis ? *J Gastroenterol* 2006; 41: 440 – 3.
96. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ, et al. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123: 882- 902.
97. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49: 330 – 4.
98. Kuipers E.J., Uytendinck A.M., Peura A.S. et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345:1525-1528.
99. Kupcinskas L, Jonaitis LV, Kiudelis G. A 1 year follow-up study of the consequences of *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: unchanged frequency of erosive oesophagitis and decreased prevalence of non–erosive gastro–oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 369 – 74.
100. Kupcinskas L, Miciuleviciene J. *Helicobacter pylori* infection in blood donors. *Medicina* 1999; 35: 320 – 3

101. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335:205-208.
102. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
103. Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2992 – 7.
104. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *New Engl J Med* 2003; 349: 1360 – 68.
105. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000; 118: 7 – 13.
106. Liebermann D, Allgower M, Schmid P, et al. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979; 76: 31 – 8.
107. Lieberman D, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1293-97.
108. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974 – 9.
109. Liu J, Yamamoto Y, Schirmer BD, et al. Evidence for a peripheral mechanisms of esophagocrural diaphragm inhibitory reflex in cats. *Am J Physiol* 2000; 278: 281 – 8.
110. Lobenz J., Borsch G. Evidence for essential role of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35:19-22.
111. Lobenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1652 – 6.
112. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population – based study in Olmsted county. *Minnesota Gastroenterol* 1997; 112: 1448 – 56.
113. Loffeld RJ, Van der Putten AB. Newly developing hiatus hernia: a survey in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 542 – 5.
114. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising incidence of reflux oesophagitis in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *Digestion* 2003; 68: 141 – 4.
115. Louis E, DeLouze K, Deprez P. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 279 – 84.

116. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assesement of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification. *Gut* 1999; 45: 172 – 80.
117. Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, et al. Colonization with cagA – positive *Helcobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Berrett's esophagus. *Digestion* 2000; 62: 95 – 9
118. Macdonald CE, Wicks AC, Playford RJ, et al. Final results from 10 years cohort of patient undergoing surveillance for Barrett's esophagus: observational study. *BMJ* 2000; 321: 1252 – 5.
119. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognosis influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease and symptom resolution in non-erosive GORD: report from ProGORD study. *Gut* 2005;54:746–9.
120. Marcinkiewicz M, Han K. The potential role of the esophageal pre-epithelial barrier components in the maitanance of integririty of the esophageal mucosa. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1652 – 60.
121. Marshall BJ, Warren R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
122. Morgan G. Should non steroidal antiinflammatory drugs be used for the reversal of Barrett's esophagus? In *Giuli Barrett esophagus*, vol II, John Libbey Eurotext, Paris 2003; 458-463.
123. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. Non-erosive reflux disease-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537 – 45.
124. Maton PN, Vakil NB, Hwang C, et al. The impact of baseline severity of erosive esophagitis on heartburn resolution in patients treated with esomeprazole or omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: A435.
125. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981; 80: 285 – 91.
126. Menges M, Muller M, Zeitz M et al. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 331 – 7.
127. Mittal R, Holloway R, Penagini R, et al. Transiet lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterolgy* 1995; 109: 601 – 10.
128. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanisms of delayed acid clearence in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987; 92: 130 – 5.

129. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW, et al. Effect of the diaphragmatic contraction on lower oesophageal sphincter pressure in man. *Gut* 1987; 28: 1564 – 8.
130. Moersch RN, Ellis FH, McDonald JR. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 108:476.
131. Mohammed I, Cherkas LF, Riley S, et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52:1085 – 9.
132. Montedonico S, Diez JA, Tovar J, et al. Gastroesophageal reflux after combined lower esophageal sphincter and diaphragmatic crural sling inactivation in the rat. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2283 – 9.
133. Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of esophagus with ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer* 1952; 6: 127 – 30.
134. Moss S., Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1993; 34: 888-892.
135. Mascle A, DeBest A, DeGraaf R, et al. Ambulatory 24 hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:225-30.
136. Mickevičius A. Nissen ir Toupet fundoplikacijų efektyvumo palyginimas gydant gastroezofaginio reflukso ligą. Perspektyvinis atsitiktinių imčių tyrimas. Kauno Medicinos Universitetas 2004.
137. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, et al. Risk factors for intestinal metaplasia at the gastro-esophageal junction: is it all *H. pylori*? *Gastroenterology* 2000; 118: A486.
138. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Obesity and estrogen as a risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66 – 72.
139. Nissen R. Experience with gastropexy as a unique operation in hiatus hernia. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86:1353-1359.
140. Oberg S, DeMeester TR, Peters JH, et al.,. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophagus sphincter and degree of esophagus acid exposure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 572-82.
141. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1997; 226:522-532.
142. O'Connor JB, Falk GW, Richter JE. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus: report on the Cleveland Clinic Barrett's esophagus registry. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2037 – 42.
143. Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, et al. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short- segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;119: 683-90.

144. Ortiz V, Ponce M, Fernandez A, et al. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients. *Obesity* 2006; 14: 696 – 700
145. Padda S, Francisco C, Ramirez MD. Accuracy in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus: the role of endoscopic experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 605–8.
146. Parsonnet J., Friedmann G.D., Orentreich N. et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
147. Peck-Radosavljevic M, Puspok A, Potzi R, et al. Histological findings after routine routine biopsy at the gastro-esophageal junction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1265-70
148. Peghinini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 763 – 7.
149. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P. Gastro-oesophageal reflux disease – pathophysiological issues of clinical relevance. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 65 – 71.
150. Pascu O. Lencu M. Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004; 3: 219-222.
151. Petersen H, Johannesen T, Sandvik AK, et al. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 921 – 6.
152. Prach AT, MacDonald TA, Hopwood DA, et al. Increasing incidence Barrett's oesophagus: education, enthusiasm or epidemiology ? *Lancet* 1997; 350:933-9.
153. Peter FT, Ganesh S, Kuipers EJ, et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole therapy: a double blind study. *Gut* 1999; 45:489-492.
154. Raghunath A, Hungin P, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *Brit J Med* 2003; 326: 737 – 9.
155. Ransford RA, Jankowski JA. Genetic versus environmental interactions in the oesophagitis–metaplasia–dysplasia–adenocarcinoma sequence of Barrett's oesophagus. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 18 - 21.
156. Reid BJ, Levine DS, Londton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low and high-risk patients subsets. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1669-76.
157. Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Ann Rev Med* 1987; 21: 431 – 7.
158. Rokkas T, Sladen G. Ambulatory esophageal pH recording in gastroesophageal reflux: relevance to the development of esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 629 – 32.
159. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-31.

160. Rositter A, Guelrud M, Suney PF, et al. High vasoactive intestinal polypeptide plasma levels in patients with Barrett's esophagus. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:572-576
161. Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 : 751-60.
162. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, et al. Reliability and validity of the gastrointestinal symptom rating scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998; 7: 75-83.
163. Schnell T, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Adenocarcinomas arising in tongues of short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 137 – 43.
164. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36: 499 – 504.
165. Shay SS, Egli D, McDonald C, et al. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987; 92: 459 – 65.
166. Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile ? *Gut* 2005; 54: 27 – 32.
167. Sharma P. Prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:48-54.
168. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, et al. Dysplasia in short – segment Barrett's esophagus: a prospective 3 - years follow – up. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2012-41.
169. Sharma P. Prevalence of Barrett's oesophagus and metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:48-54.
170. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C and M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392 – 9.
171. Smout AJ. Endoscopy–negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 81–5.
172. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53:1070-4.
173. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 3 – 12.
174. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.

175. Sonnenberg A. Esophageal diseases. In Everhart JE: Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact. 1994; 299 – 356.
176. Specher SJ. Clinical practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med 2002; 346: 836 – 42.
177. Spechler SJ, Zeroogian DA, Antonioli DA, et al. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. Lancet 1994; 344:1533-6.
178. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. Gastroenterology 1996; 110: 614 – 21.
179. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. Gastroenterology 2001;120:1607-19.
180. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity ? Gut 2000; 47: 661 – 6.
181. Stal P, Lindberg G, Ost A, et al. Gastroesophageal reflux in healthy subjects. Significance of endoscopic findings, histology, age and sex. Scand J Gastroenterol 1999;34:121-8.
182. Svelund J, Sodin L, Dotevall G. GSRS: a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1998; 33: 129-134.
183. Stein DJ, El – Serag HB, Kuczynski J, et al. The association of body mass index with Barrett's oesophagus. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 1005 – 10.
184. Solaymani - Dodaran M, Logan RF, West J, Coul T. Risk of extra-oesophageal malignancies in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol 2005;44: 244-50.
185. Spechler SJ, Barr H. Review article: screening and surveillance of Barrett's oesophagus: what is cost – effective framework. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19 suppl 1: 49 - 53.
186. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. The practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998; 93:1028 – 32.
187. Shepherd NA. Is there evidence that Barrett's mucosa regresses spontaneously. In Giulì Barrett esophagus, vol II, John Libbey Eurotext, Paris 2003; 685-689.
188. Terry P, Lagergren J, Wolk A, et al. Reflux – inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of esophagus and gastric cardia. Nutr cancer 2000. 38: 186 – 91.
189. Thede C., Morgner A., Alpen B. et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT lymphoma. Gastroenterology 1997; 113: 61-S64.

190. The Gallup organisation. A Gallup survey on heartburn across America. Princeton. NJ:1998.
191. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – prompt endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481 – 91.
192. Thomson WG, Heaton KW. Heart burn and globus in apparently healthy people. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 46 – 8.
193. Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci* 1906; 132:240-265.
194. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200 – 5.
195. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro–oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment pharmacol Ther* 2000; 14: 45 – 51.
196. Vakil N, Sander V, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900 – 20.
197. Van der Burgh A, Dees J, Hop WC, et al. Oesophageal cancer is un common cause of death in patients with Barrett’s oesophagus. *Gut* 1996; 39: 5 – 8.
198. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ, et al. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439 – 46.
199. Van Sandick JW, Van Lanscot JJB, Kuiken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett’s oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett’s carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216 – 22.
200. Veldhuyzen van Zanten SJ, Thomson AB, Barkun AN, et al. The prevalence of Barrett’s oesophagus in a cohort of 1040 Canadian primary care patients with uninvestigated dyspepsia undergoing prompt endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 595-9.
201. Vicari J, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.

202. Vieth M, Malfertheiner P, Leodolter A, et al. Incidence and prevalence of neoplasia among patients with reflux disease: 2-year follow-up of a large prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128 (suppl 2): 235.
203. Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al. Complete and incomplete intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction: prevalences and associations with endoscopic erosive oesophagitis and gastritis. *Gut* 1999; 45:644-8.
204. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000; 61: 6 – 13.
205. Vaezi MH, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1897–90.
206. Velanovich V, Vallance SR, Gusz JR, et al. Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 217-224.
207. Vakelin D, Al-Mutawa T, Wendel C, et al. A predictive model for length of Barrett's esophagus with hiatal hernia and duration of esophageal acid exposure. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 350 – 5.
208. Weston AP, Sharma Prateek S, Topalovski M, et al. Long-term follow-up of Barrett's high grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1888-93.
209. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high – risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 226 – 31.
210. Walle C, Broglia F, Pistorio A, et al. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999. 44: 1848 – 52.
211. Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI, et al. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2840 – 4.
212. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1 – 10.
213. Wright TA, Gray MR, Morris AI, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996; 39: 574 – 9.
214. Wu JCY, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1790 -4.
215. Werdmuller BFM, van der Putten ABMM, Loffeld RJ, et al. The presentation on reflux oesophagitis, hiatal hernia, Barrett's oesophagus and „reflux – like” dyspepsia: a prospective clinical and endoscopic study. *Dis Esophagus* 1997: 135 – 142.

9. Priedai

9.1. GERL klausimynas

Pagal Velanovich V. et al *Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. Journal of the American College of Surgeons* 1996;183.

1. Anketos Nr., ligos istorijos Nr.

2. Pavardė, vardas

3. Adresas, telefonas

4. Gimimo data, ūgis, svoris

6. Ar stipriai jus vargina rėmuo (graužimo už krūtinkaulio jausmas)

- ☐ Nėra simptomų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

7. Rėmens graužimas gulint

- ☐ Nėra simptomų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų gulėti neįmanoma

8. Rėmens graužimas stovint

- ☐ Nėra simptomų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

9. Rėmens graužimas po valgio

- ☐ Nėra simptomų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

10. Ar rėmens graužimas pakeitė jūsų maitinimosi įpročius?

- ☐ Nepakeitė visiškai
- ☐ Retai ribojų keleto produktų vartojimą
- ☐ Ribojų kai kurių produktų vartojimą, tačiau ne kasdien
- ☐ Ribojų kai kurių produktų vartojimą kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieniniam maitinimuisi
- ☐ Dėl šių simptomų pilnavertė mityba yra neįmanoma, krenta svoris

11. Ar rėmens graužimas pažadina jus iš miego naktį?

- ☐ Nepažadina
- ☐ Pažadina kartais, tačiau tai nevargina
- ☐ Prabudimai vargina, tačiau ne kasnakt
- ☐ Prabudimai vargina kasnakt
- ☐ Prabudimai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių prabudimų simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

12. Ar jums kyla sunkumų ryjant maistą?

- ☐ Nėra sunkumų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų normali mityba yra neįmanoma

13. Ar jaučiate skausmą ryjant?

- ☐ Nejaučiu
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia normaliai mitybai
- ☐ Dėl šių simptomų normali mityba yra neįmanoma

14. Ar jus vargina pilvo pūtimas bei raugėjimas?

- ☐ Nėra simptomų
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

15. Jei vartojate dėl šių nusiskundimų vaistus, ar tai kenkia jūsų kasdieniam gyvenimui?

- ☐ Nekenkia
- ☐ Simptomai yra ,tačiau nevargina
- ☐ Simptomai vargina, tačiau ne kasdien
- ☐ Simptomai vargina kasdien
- ☐ Simptomai kenkia kasdieninei veiklai
- ☐ Dėl šių simptomų kasdieninė veikla yra neįmanoma

16. Ar jūs patenkintas dabartine savo būkle?

- ☐ Patenkintas

- ☐ Nežinau
- ☐ Nepatenkintas

17. Kaip dažnai jus vargina rėmuo ar atpylimai rūgštimi?

- ☐ Kiekvieną dieną
- ☐ 2- 3 kartus per savaitę
- ☐ Vieną kartą per mėnesį
- ☐ 1-3 kartus per mėnesį
- ☐ Rečiau nei vieną kartą per mėnesį

18. Kiek laiko jus vargina šie rėmuo ar atpylimai rūgštimi?

Nurodyti:

9.2. DISPEPSIJOS (Virškinimo sistemos) SIMPTOMŲ VERTINIMO SKALĖ

Prašome pirmiausiai perskaityti šią pastraipą:

Šioje anketoje pateikiami klausimai apie Jūsų savijautą ir nusiskundimus PRAĖJUSIOS SAVAITĖS METU. Jūsų pasirinktą atsakymą prašome pažymėti langelyje, ženklu „X“.

Ar praėjusią savaitę Jus vargino SKAUSMAS ARBA DISKOMFORTO JAUSMAS PILVO VIRŠUTINĖJE DALYJE ARBA DUOBUTĖJE PO KRŪTINE?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai
- ☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai
- ☐ Stiprūs simptomai
- ☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino RĖMUO (rėmuo – nemalonus deginimo ar graužimo jausmas už krūtinkaulio)?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino ATPYLIMAI RŪGŠČIU TURINIŲ (Atpylimai rūgščių turiniu – nedidelio kiekio rūgštaus ar kartaus skonio turinio atpylimai iš skrandžio į nosiaryklę)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniškai simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino ALKIO SKAUSMAI PILVO VIRŠUTINĖJE DALYJE (tuštumos jausmas skrandyje, susijęs su būtinybe dažnai valgyti)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniškai simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino PYKINIMAS (Pykinimas – nemalonūs jausmai, galintis pereiti į žagsėjimą ar vėmimą)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniškai simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino GURGĖJIMO, URZGIMO jausmas (vibracija ar garsai) skrandyje?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jūs jautėte PILNUMO jausmą skrandyje (Tai – oro buvimo skrandyje ar skrandžio išsipūtimo jausmas)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino RAUGĖJIMAS (Raugėjimas – oro išsiskyrimas iš skrandžio per burną, susijęs su skrandžio išsipūtimo pojūčiu)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

Labai stiprūs simptomai

Ar paskutiniąją savaitę Jus vargino VIDURIŲ PŪTIMAS (Vidurių pūtimas suprantamas kaip poreikis „išleisti dujas“, dažnai susijęs su sunkumo jausmo palengvėjimu)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino VIDURIŲ UŽKIETĖJIMAS (vidurių užkietėjimu laikomas suretėjęs tuštinimasis)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino VIDURIAVIMAS (viduriavimu laikomas padažnėjęs tuštinimasis)?

☐ Simptomų nebuvo

☐ Labai nežymūs simptomai

☐ Nestiprūs simptomai

☐ Vidutiniški simptomai

☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

☐ Stiprūs simptomai

☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino TUŠTINIMASIS SKYSTOMIS IŠMATOMIS (Jei skystos išmatos kaitaliojasi su kietomis, tai atsakykite koku laipsniu vargina tuštinimasis skystomis išmatomis)?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai
- ☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai
- ☐ Stiprūs simptomai
- ☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino TUŠTINIMASIS KIETOMIS IŠMATOMIS (Jei kietos išmatos kaitaliojasi su skystomis, tai atsakykite koku laipsniu vargina tuštinimasis kietomis išmatomis)?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai
- ☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai
- ☐ Stiprūs simptomai
- ☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jus vargino STAIGUS STIPRUS POTRAUKIS TUŠTINTIS (Šis potraukis susijęs su jausmu, kad jau nebegalite kontroliuoti savęs)?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai
- ☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai

- ☐ Stiprūs simptomai
- ☐ Labai stiprūs simptomai

Ar praėjusią savaitę Jūs jautėte NEPILNO IŠSITUŠTINIMO POJŪTĮ (Tai – jausmas, kai, nepaisant visų pastangų, po pasituštinimo Jūs vis dar jaučiate potraukį tuštintis)?

- ☐ Simptomų nebuvo
- ☐ Labai nežymūs simptomai
- ☐ Nestiprūs simptomai
- ☐ Vidutiniški simptomai
- ☐ Vidutiniškai stiprūs simptomai
- ☐ Stiprūs simptomai
- ☐ Labai stiprūs simptomai

PRAŠOME PATIKRINTI, AR VISI KLAUSIMAI ATSAKYTI!

DĖKOJAME UŽ BENDRADARBIAVIMĄ.

10. Disertacijos tema spausdintų darbų sąrašas

1. Kriukas D, Kupčinskas L, Sakalauskas L, Jonaitis L. Endoskopiškai aptinkamos patologijos analizė rutininei endoskopijai siunčiamų ligonių tarpe. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2008; t XII, Nr. 2, p. 98-104.
2. Kriukas D, Jonaitis L, Jančiauskas D, Sakalauskas L, Kupčinskas L. Sergamumo Bareto stemple ir veiksnių, turinčių reikšmės jos progresavimui, analizė (dviejų metų prospektyvinė stebėjimo studija). Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2008; t XII, Nr. 3, p. 174-180.
3. Kriukas D, Kupcinskas L. Acid – related diseases among patients refered for upper GI endoscopy in high H.pylory prevalence region. 6th European bridging meeting in gastroenterology, 26-27 November, Kaunas, 2004. Abstract, p. 34.
4. Kriukas D, Janciauskas D, Kupcinskas L. Surveillance of patients with Barrett's oesophagus. A pilot study. 8th European bridging meeting in gastroenterology, 23-25 November, 2006, Naple, Italy. Abstracts, p.11.
5. Kriukas D, Janciauskas D, Kupcinskas L. Prevalence and risk factors of Barrett's oesophagus in Lithuania. 8th European bridging meeting in gastroenterology, 23-25 November, 2006, Naple, Italy. Abstracts, p. 62.
6. Kupcinskas L, Kriukas D, Janciauskas D. Barrett's esophagus negatively associated with Helicobacter pylori infection in Lithuania. Helicobacter 2007, vol. 12, iss.4, p. 421, Abstract N. 043.
7. Kriukas D. Bareto stemplės pagrindiniai diagnostikos ir gydymo aspektai. Gastroenterologija ir Hepatologija, 2007; Nr. 3, p. 9-11.
8. Jonaitis LV, Kriukas D, Kupcinskas L. Prevalence of Helicobacter pylori among patients with erosive esophagitis and Barrett's esophagus among routinely endoscoped patients in high HP prevalence area. European Helicobacter study group workshop, 18-20 September, 2008, Riga. Abstract N. 074.

Sutrumpinimai

AV – Amžiaus vidurkis
BS – Bareto stemplė
COX-2 – ciklooksigenazė-2
EE – erozinis ezofagitas
GERL – gastroezofaginio reflukso liga
H.pylori – *Helicobacter pylori*
ISBS – Ilgo segmento Bareto stemplė
KMI – Kūno masės indeksas
NERL – Neerozinė gastroezofaginio reflukso forma
PSI – Protonų siurblio inhibitoriai
SD – Standartinis nuokrypis
TSBS – Trumpo segmento Bareto stemplė