

Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: ОТ ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, И.С. Стилиди, А.Ю. Дыхно,
Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов

*Заблевание,
известное в
гастроэнтерологии и
онкологии как
«пищевод Барретта» (ПБ),
остаётся наиболее
противоречивой и
малоизученной
патологией ЖКТ.*

Начиная с первого описания, сделанного в 1950 г. английским хирургом Норманном Рупертом Барреттом [6], заболевание, известное в гастроэнтерологии и онкологии как «пищевод Барретта» (ПБ), остаётся наиболее противоречивой и малоизученной патологией ЖКТ, объединяющей несколько различных подгрупп.

Сам Н. Барретт был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) с транслокацией проксимального отдела желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода. Лишь спустя 3 года Аллисон и Джонстон (Allison & Johnstone) [5] показали, что то, что Н. Барретт описывал как тубулированный желудок, на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия (ЦКМ) и образованием пептических язв («язвы Барретта» – «Barrett ulcers»). Сам Барретт признал эту концепцию лишь в 1957 г. [7]. Однако, несмотря на это, с тех пор цилиндроклеточная метаплазия слизистой оболочки пищевода, сопровождающаяся изъязвлением или стриктурой, носит название «пищевод Барретта» (ПБ).

Следствием такой длительной дивергенции взглядов на проблему ЦКМ пищевода являлась дискуссия: является ли ПБ врожденным заболеванием или приобретенной патологией, как следствие длительно протекающего и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса (при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ) [4, 9, 12].

В настоящее время актуальность проблемы ПБ возрастает, что обусловлено резким увеличением частоты аденокарциномы зоны пищеводно-желудочного перехода, в целом, и частоты аденокарциномы пищевода, в частности [8, 21, 29]. Такие изменения в эпидемиологической обстановке обуславливают смещение акцентов в данной проблеме в сторону определения риска развития аденокарциномы на фоне ПБ, т.е. исследования клинических, морфологических и генетических маркеров возможной злокачественной трансформации, а также оптимальные методы наблюдения и лечения. Это также обусловлено достаточно длительным периодом трансформации и метаплазии эпителия в сочетании с характерной клинической картиной, требующей определенной тактики лечения. Причем накопленный опыт в настоящее время переносит акценты в лечении от консервативной терапии, с длительным применением антацидных и антисекреторных препаратов (H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы) в сторону активной хирургической тактика на всех этапах лечения – как при коррекции желудочно-пищеводного рефлюкса, так и позднее, в случае развития дисплазии.

Определение

Обычно при установлении диагноза «пищевод Барретта» клиницист основывается лишь на описании эндоскопической картины, с выявлением зоны гиперемии в виде очагов или «языков пламени» на фоне бледно-розовой слизистой оболочки пищевода, распространяющейся на 3 см выше зоны пищеводно-желудочного перехода, или, точнее, уровня верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Однако такое определение является, с одной стороны, достаточно сложным, так как требует выполнения манометрического исследования для определения НПС, а с другой стороны, недостаточно точным, так как позволяет при-

нять за ПБ и зону обычного воспаления на фоне рефлюкс-эзофагита в период обострения. Также не является константной расположение переходной плоскоклеточно-цилиндрической зоны (Linea serrata, или Z-линия) относительно НПС, что также вносит дополнительные сложности, особенно с учетом стандартизации термина «короткий пищевод Барретта», используемого в последнее время при исследованиях истинного рака кардии [57, 66].

Поэтому в настоящее время общепризнанным и объективным критерием ПБ является морфологическая верификация диагноза. В клинической практике широко используется классификация, предложенная в 1976 г. А. Paull [45]. Согласно этой классификации, выделяется три морфологических подтипа ПБ:

- кардиальный тип, имеющий фовеолярную поверхность с наличием муцин-продуцирующих клеток;
- фундальный тип, несущий, помимо муцин-продуцирующих, также специфические для желудочного эпителия главные и париетальные клетки;
- наиболее интересный цилиндрический тип, несущий муцин-продуцирующие цилиндрические клетки, образующие вылезлые складки, с включением бокаловидных клеток (goblet cells), являющихся признаком кишечной метаплазии эпителия.

Если первые два типа являются в некотором роде вариантом нормы, особенно кардиальный тип, наличие которого доказано в эмбриогенезе и у новорожденных [33, 48], то последний тип является наиболее значимым, так как именно он является предшественником последующего развития дисплазии и аденокарциномы пищевода. Причем наличие бокаловидных клеток является стигмой развития кишечной метаплазии.

Крайне важным фактором является протяженность сегмента ПБ. В настоящее время принято разделять ПБ на короткий – до 3 см и длинный – свыше 3 см. Такое разделение было обусловлено определением J. Hayward [27], согласно которому у здоровых людей также может встречаться кардиальный тип эпителия, распространяющийся на 2 см выше Z-линии. Однако позднее было показано, что клиническое значение имеет короткий сегмент ПБ, содержащий бокаловидные клетки и являющийся источником появления аденокарциномы в зоне пищеводно-желудочного перехода (истинный рак кардиального отдела желудка, или II тип по классификации J.R. Siewert) [19, 26, 54, 57]. Поэтому в литературе *в настоящее время наличие сегмента желудочного эпителия более 3 см вне зависимости от наличия или отсутствия бокаловидных клеток носит название – ПБ, тогда как короткий сегмент (<3 см) разделяется на цилиндрический эпителий без кишечной метаплазии и цилиндрический эпителий с кишечной метаплазией (бокаловидные клетки)* [61, 63].

Патогномичным признаком ПБ является выявление при морфологическом исследовании бокаловидных клеток, содержащих кислый муцин и окрашивающихся красителем Alcian blue при pH 2,5. Именно наличие этих клеток в слизистой оболочке пищевода, независимо от про-

тяженности зоны метаплазии (короткая или длинная), является стигмой возможного развития дисплазии и последующей малигнизации [49, 54]. В связи с этим наличие бокаловидных клеток в слизистой оболочке, а не фундальный или кардиальный тип эпителия, многие авторы предлагают рассматривать как истинный пищевод Барретта.

Протяженность цилиндрической метаплазии также достаточно высоко коррелирует с наличием бокаловидных клеток. По данным S.J. Spechler и соавт. [61], при протяженности свыше 5 см в 100% случаев встречаются бокаловидные клетки, а протяженность сегмента ПБ коррелирует с частотой развития аденокарциномы [28, 52].

Этиология

Наиболее значимым фактором в развитии ЦКМ в пищеводе является рефлюкс. У 6–12% пациентов, страдающих гастроэзофагеальным рефлюксом, в перспективе разовьется ПБ (8), а сам ПБ рассматривается как конечная стадия развития (эволюции) ГЭРБ [37]. Согласно данным общенационального популяционного контролируемого исследования, проведенного в Швеции [36], была показана корреляционная зависимость между частотой, продолжительностью и выраженностью гастроэзофагеального рефлюкса и частотой развития ПБ и аденокарциномы пищевода. Эта взаимосвязь была слабой при аденокарциноме кардии и отсутствовала при плоскоклеточном раке пищевода.

Риск развития аденокарциномы на фоне ПБ в 30 – 125 раз выше, чем в популяции [47]. Особенно высок риск развития аденокарциномы пищевода в группе с развившейся на фоне ПБ дисплазией.

Как уже отмечалось выше, одной из стигм развития метаплазии в ПБ является появление бокаловидных клеток. Механизм появления бокаловидных клеток среди цилиндрического эпителия длительное время был дискутабельным. Во многом это объясняется тем, что у детей даже при наличии ЦКМ бокаловидные клетки не определяются. Эти данные также были подкреплены последующими экспериментальными работами, согласно которым желудочный «кислый» рефлюкс индуцирует ЦКМ без появления бокаловидных клеток. Позднее в экспериментальной модели C.G. Bremner и соавт. [13] показали, что в структуре метаплазированного эпителия бокаловидные клетки появляются только при добавлении в рефлюктант дуоденального содержимого. Эти данные легли в основу гипотезы, подтвержденной впоследствии, согласно которой ЦКМ является компенсаторным механизмом, направленным на защиту слизистой оболочки от кислого желудочного рефлюкса, тогда как мета- и дисплазия появляется лишь на фоне дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса, что определяет последующее развитие аденокарциномы. Согласно данным P. Gillen [23], при кислой реакции рефлюктанта метаплазия дистальной трети пищевода характеризуется обычно наличием эпителия типа кардиального или фундального, тогда как при превалировании щелочного дуоденального содержи-

мого преобладают изменения по типу кишечной метаплазии с появлением очагов дисплазии.

Эти данные косвенно подтверждаются случаями развития ПБ с появлением бокаловидных клеток у пациентов после гастрэктомии с формированием эзофагоэноанастомоза при наличии рефлюкса дуоденального секрета в пищевод [40, 56], либо даже после субтотальных резекций пищевода с формированием эзофагогастроанастомоза на шею [51].

В целом источник происхождения цилиндроклеточной метаплазии в пищеводе до конца неясен и является энигмой этого заболевания, так как структуры метаплазированного эпителия включают специализированные клетки слизистой оболочки желудка, такие как главные, париетальные и клетки Паннетта, которые могут секретировать специфические гастроинтестинальные медиаторы. Наличие этих клеток не может полностью объяснить их происхождение из эпителия кардиального отдела желудка, особенно в случае возникновения ЦКМ после гастрэктомии с удалением всей слизистой оболочки желудка.

Эпидемиология

При проведении популяционного анализа несколькими авторами было показано, что случаи клинически симптоматического течения ПБ, а иными словами, случаи установления диагноза значительно уступают асимптоматическому течению заболевания, когда появление мета- и даже дисплазии протекает субклинически. Согласно данным А.С. Cameron и соавт. [14], в среднем клинически частота выявления ПБ составляет 22,6 на 100 тыс. населения, тогда как при аутопсии этот показатель значительно выше – 376 на 100 тыс. Именно этот показатель позволяет оценить то, что большинство больных не отмечают симптомов рефлюкса, а, следовательно, и не обращаются за медицинской помощью. С другой стороны, незначительные проявления рефлюкса в виде отрыжки и изжоги в настоящее время, в условиях широкой доступности антацидов, приводят к неконтрольному и бессистемному лечению. Результатом этого является то, что при установлении диагноза заболевание часто находится в далеко зашедшей стадии, с развитием тяжелой дисплазии и даже пре- или инвазивной аденокарциномы [55].

В среднем от 8% до 12% пациентов с симптомами рефлюкса, 44% пациентов со стриктурой пищевода, 37% – со склеродермией имеют эндоскопическую и морфологическую картину ПБ [32, 53].

Следует отметить, что в настоящее время ПБ является наиболее острой проблемой западного полушария, тогда как на востоке это заболевание является спорадическим.

Клинические проявления

Симптомы ПБ в целом могут напоминать симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – рефлюкс с развитием изжоги, дискомфортом за грудиной после еды и натошак, а также возможным развитием дис-

фагии. Однако имеются и некоторые отличия. В основном это связано с тем, что перестройка эпителия пищевода является защитной функцией. Именно поэтому у большинства пациентов с ПБ изжога носит невыраженный характер, а иногда полностью отсутствует. Это связано с низкой чувствительностью метаплазированного эпителия к действию рефлюктанта, что следует рассматривать как защитный механизм. Однако при расспросе пациенты могут отметить, что в анамнезе изжога и дискомфорт за грудиной были выраженными, однако, к настоящему времени практически исчезли. Такое течение определяет отсутствие патогномичных симптомов и необходимость не полагаться на клиническую картину, а объективизировать ее диагностическими процедурами, причем выраженная клиника пищевода рефлюкса с последующим развитием мнимого благополучия является веским аргументом в пользу незамедлительного обследования.

Частота сочетания ПБ и стриктур пищевода составляет от 30% до 80%. Сочетание рентгенологических признаков пищевода рефлюкса с наличием стриктуры в средней трети пищевода практически однозначно свидетельствует о развитии ПБ.

Из каждых ста пациентов с ПБ и протяженностью поражения более 3 см у 60% из них будет стриктура, у 40% – изъязвление, а у 10–12% – в последующем разовьется аденокарцинома [11, 15, 26]. При этом наличие стриктуры в области ПБ является достаточно важным маркером возможного развития аденокарциномы [60]. Следует учитывать, что на сегодняшний день рост частоты аденокарциномы проксимального отдела желудка и дистального отдела пищевода превышает показатели заболеваемости любой другой злокачественной опухолью. В структуре рака пищевода частота аденокарциномы на сегодняшний день на западе превышает 50%.

Очень грозным симптомом может быть быстрое нарастание симптомов дисфагии, что может манифестировать развитие инвазивной аденокарциномы пищевода.

Обследование

Рентгенологический метод. На первом этапе обследования всем пациентам с подозрением на ПБ выполняется полипозиционное рентгенологическое исследование. Основным признаком развития ПБ является картина выраженного пищевода рефлюкса в сочетании с грыжей ПОД, высокими и протяженными стриктурами пищевода, а также наличием его изъязвления [17]. Для увеличения разрешающей способности метода требуется выполнение двойного контрастирования пищевода с детальным исследованием структуры слизистой оболочки в дистальной трети (ретикулярный характер с возможным появлением фовеолярных структур) в сочетании с навыками рентгенолога. Однако даже сочетание обоих факторов оставляют разрешающую способность метода (чувствительность и специфичность) на достаточно низком уровне.

Достаточно оригинальным и перспективным для последующего формирования групп риска является предложение А.М. Gilchrist и соавт. [22] разделять пациентов по рентгенологической картине на три подгруппы:

- с высоким риском ПБ – сочетание признаков пищевода рефлюкса с высокими стриктурами или изъязвлением пищевода либо при ретикулярной картине слизистой оболочки дистальной трети;

- со средним риском – развитие стриктуры в дистальной трети пищевода на фоне рефлюкса;

- с низким риском – без сочетания признаков, но при клинической картине рефлюкс-эзофагита.

При использовании данной классификации клиническое значение, и следовательно, высокую степень корреляции имеет группа с высоким риском. Причем наибольшую значимость в диагностике имеет сочетание признаков рефлюкс-эзофагита и высоких или протяженных стриктур.

В целом рентгенологическая картина при ПБ может быть достаточно разнообразной и не является патогномоничной для этого заболевания.

Сцинтиграфия. Применение ^{99m}Tc -пертехнетата в течение длительного времени использовалось в диагностике и скрининге пациентов с ПБ в связи с его тропностью к желудочному эпителию (муцин-продуцирующим клеткам). Однако метод характеризуется высокой чувствительностью, но и низкой специфичностью, что при наличии ЭГДС значительно нивелирует его преимущества. Поэтому в настоящее время имеет крайне ограниченное применение.

Эндоскопический метод. Эндоскопическое исследование является ключевым при постановке диагноза ПБ. Тогда как остальные методы (рентген, сцинтиграфия) могут лишь предположить этот диагноз, эндоскопический метод может с высокой степенью вероятности установить его (следует еще раз отметить, что окончательный диагноз пищевода Барретта устанавливается при морфологическом исследовании биоптата). При эндоскопическом исследовании определяется протяженность изменения слизистой оболочки, отношение зоны изменений слизистой оболочки по протяжению к пищеводно-желудочному переходу, а также проксимальная граница по отношению к резцам. При этом распространение зоны метаплазии хорошо визуализируется в виде очагов гиперемии («языки пламени») на фоне «жемчужно-белого» эпителия пищевода. Иногда встречаются отдельные очаги розового цвета, не связанные с основной зоной метаплазии.

Метаплазированная слизистая оболочка при ближайшем осмотре выглядит атрофичной (как при атрофическом гастрите) с визуализацией сосудов, имеющих продольное направление. Некоторые сложности могут возникнуть при длинном сегменте ПБ, превышающем 6 см. В этом случае граница между очагами метаплазии и «жемчужно-белой» слизистой оболочкой пищевода не является столь очевидной. В таких случаях используется методика хромоэндоскопии. Наиболее часто используется

методика окраски слизистой оболочки 2% раствором Люголя. Механизм хромоэндоскопии определяется способностью раствора Люголя связываться с гликогеном плоскостного эпителия – нормальная слизистая оболочка пищевода окрашивается в бурый цвет, чего не происходит в очагах метаплазии. Точность метода в диагностике очагов метаплазии составляет около 80%. Также в настоящее время широко используются другие технологии окраски слизистой оболочки при хромоэндоскопии – метиленовым синим, индигокармином, а также 1% раствором уксусной кислоты [1].

Основной целью эндоскопического исследования является получение биопсийного материала. При этом морфологическое исследование направлено не только на подтверждение метаплазии слизистой оболочки пищевода, но и с целью выявления дисплазии и фокусов аденокарциномы. Следует отметить, что аденокарцинома, развивающаяся на фоне пищевода Барретта, наиболее часто характеризуется эндофитным ростом, что затрудняет визуальную диагностику и требует применения специфической методики взятия биопсии. Согласно методу, предложенному G.N.J. Tutgat [65], биопсия берется из четырех квадрантов по окружности пищевода каждые 2 см, начиная от границы зоны метаплазии. Другие исследователи [41] указывают, что обязательным является биопсия выше визуально определяемой границы метаплазии, так как именно там наиболее часто локализуются очаги дисплазии и фокусы аденокарциномы.

В последнее время в диагностике и скрининге ПБ все чаще используются современные эндоскопические технологии: эндоскопическое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) и магнифицирующая (увеличительная) эндоскопия [10, 24, 30]. Из приведенных методов наиболее интересным является ОКТ, позволяющий в реальном масштабе времени выполнять прижизненную «оптическую» биопсию стенки пищевода с визуализацией слоев и прицельной биопсией подозрительных участков слизистой оболочки. Корреляционный анализ данных ОКТ и морфологического исследования позволяет отметить высокую разрешающую способность метода в дифференциальной диагностике ПБ и аденокарциномы пищевода, а также при проведении мониторинга репарации слизистой оболочки пищевода после выполнения ФДТ или термической абляции очагов ПБ.

Скрининг

На сегодняшний день риск развития аденокарциномы на фоне ПБ является значимым, а это заболевание рассматривается как облигатный предрак. Однако появлению аденокарциномы предшествует постепенное прогрессивное развитие диспластических изменений, с потерей клетками признаков дифференцировки, т.е. развития дисплазии. Прогрессирование от легкой дисплазии (дисплазия низкой степени) к тяжелой дисплазии (дисплазия высокой степени) в среднем протекает в течение 29 мес, тогда как последующее развитие аденокарцино-

мы занимает в два раза меньший интервал времени – 14 мес [49, 50].

Какие признаки будут свидетельствовать о возможности развития аденокарциномы у данных пациентов? Достаточно сложным является определение интервала между контрольными эндоскопическими исследованиями. D. Provenzale и соавт. [47] на основании компьютерного анализа результатов выживаемости различных когорт пациентов с ПБ, основанных на рассчитываемой продолжительности жизни, а также экономической эффективности эндоскопического скрининга, показали, что при легкой – умеренной дисплазии контрольные исследования необходимо повторять каждые 2–3 года, а в группе с тяжелой дисплазией методом выбора является эзофагэк-

томия. В то же время у пациентов с низким риском развития рака – женщины, некурящие и непьющие пациенты – эндоскопический скрининг 1 раз в 3 года является достаточным. Наряду с этим, в группе с высоким риском развития аденокарциномы – мужчины-курильщики – ежегодный эндоскопический скрининг с множественной биопсией является обоснованным.

На консенсусной конференции VI Всемирного конгресса Международного общества по заболеваниям пищевода (ISED) [63] были сформулированы стандарты протокола эндоскопического исследования и характера оценки биопсии при ПБ и тяжелой дисплазии (рис. 1–2).

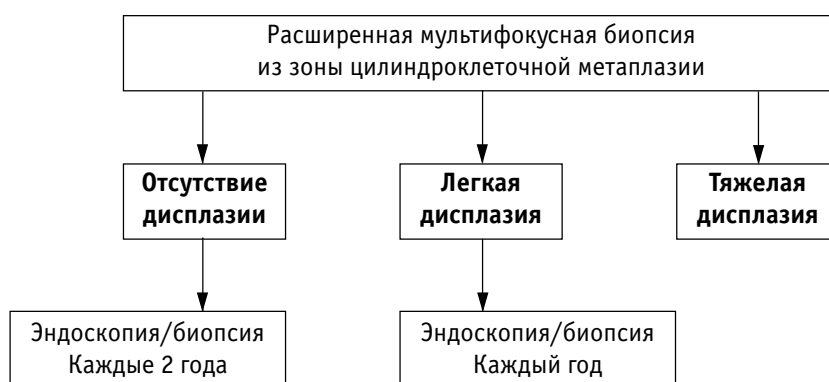


Рис. 1. Протокол скрининга пациентов с пищеводом Барретта (International Society for Esophageal Diseases, 1996).

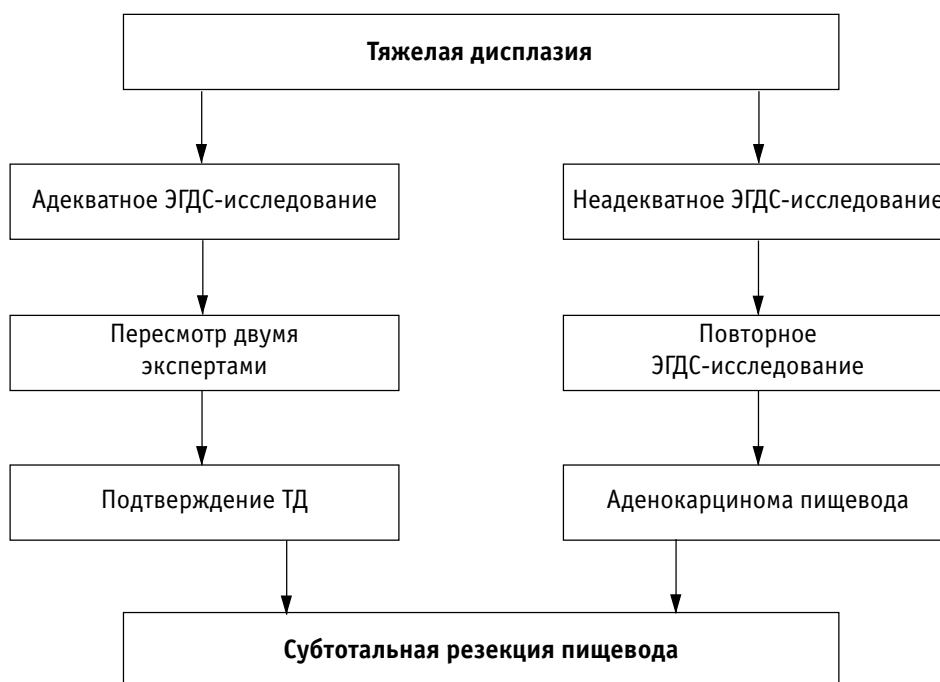


Рис. 2. Алгоритм скрининга пациентов с пищеводом Барретта с тяжелой дисплазией (International Society for Esophageal Diseases, 1996).

Лечение

Основными целями лечения ПБ являются следующие:

- нивелирование и лечение пищевода рефлюкса,
- лечение эрозивного эзофагита,
- коррекция стриктур пищевода при их наличии,
- профилактика осложнений,
- раннее выявление и лечение дисплазии пищевода.

Причем, если первые 4 задачи определяют тактику лечения фонового заболевания – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, то последний пункт является скорее онкологическим, так как определяет риск развития наиболее грозного осложнения – аденокарциномы пищевода. Тем самым последнее положение разделяет пациентов на подгруппы без признаков дисплазии, а также с признаками дисплазии, что определяет тактику обследования, скрининга и возможного лечения, спектр которого варьирует от медикаментозной коррекции и выполнения миниинвазивных лапароскопических антирефлюксных хирургических вмешательств до субтотальных эзофагэктомий.

В течение последнего десятилетия в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни преобладали два основных конкурирующих направления:

- выполнение максимального подавления кислотной функции желудка путем применения препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопризол, лансопризол и др.) в сочетании с H_2 -блокаторами;
- выполнение антирефлюксных вмешательств. Широкому внедрению последних способствовало бурное развитие минимально инвазивных лапароскопических методов выполнения различных видов фундопликаций.

Медикаментозное лечение. После внедрения препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможности консервативной терапии значительно возросли, что позволило уменьшить некоторые ограничения в рационе и образе жизни пациентов с ГЭРБ. Причем физиологические исследования показали, что сочетание приема препаратов ИПП и несложных физиологических приемов (подъем головного конца кровати на 40–45°, снижение употребления жиров, уменьшение курения и вертикальное положение в течение, по крайней мере, 3 ч после еды) значительно уменьшают частоту, объем и кратность рефлюкса.

На сегодняшний день препараты ИПП являются терапией первой линии при длинном сегменте ПБ без признаков дисплазии [64]. В то же время при коротком ПБ возможно проведение терапии лишь H_2 -блокаторами, так как в этих случаях рефлюкс и сопутствующий эзофагит не столь выражен.

Одним из ключевых пунктов является сочетание инфекции *H. pylori* и рефлюкс-эзофагита.

На сегодняшний день считается достаточно обоснованной концепция повышенного риска развития атрофического гастрита и рака желудка при наличии *H. pylori* инфекции [18]. В то же время наличие этого возбудителя не связано с поражением нормальной слизистой оболоч-

ки пищевода и развитием атрофии, метаплазии или рака. Причем снижение кислотности желудочного сока, по мнению некоторых авторов, является контрафактором развития ПБ. Согласно данным E.J. Kuipers и соавт. [35], у пациентов при наличии обоих факторов при проведении терапии омепразолом значительно возрастает риск развития атрофического гастрита и рака желудка. В то же время без подавления кислотопродукции, но при выполнении фундопликации отмечается положительная динамика в пищеводе без сопутствующих нарушений в слизистой оболочке желудка. Автор делает вывод, что при консервативной терапии с применением препаратов ИПП необходимо проводить эффективную эрадикацию *H. pylori*, тогда как без проведения такой терапии скрининг и проведение эрадикационной терапии является нежелательным.

При проведении консервативной терапии препаратами ИПП необходимо назначать адекватные дозы препарата (омепразол до 40 мг/сут, лансопризол 30 мг/сут) в течение длительного времени (не менее 2 мес). Однако даже при проведении эффективной терапии со снижением симптоматики при инструментальном исследовании у 80% пациентов отмечается ночной рефлюкс со снижением pH в пищеводе ниже 4 более 1 ч, что является основным фактором, поддерживающим изменения в пищеводе [31, 43]. В то же время при проведении агрессивной терапии, с сочетанием препаратов ИПП и H_2 -блокаторов, у многих пациентов отмечается состояние ахлоргидрии, что на сегодняшний день не является достаточно обоснованным. Это положение становится еще более дискуссионным с учетом данных о значении высокого содержания дуоденального содержимого в рефлюктанте для развития дисплазии и рака пищевода. Эти данные были подкреплены материалами экспериментального исследования, согласно которому назначение препаратов ингибиторов протонной помпы на экспериментальных моделях дуоденального, желчного и смешанного рефлюкса статистически значимо увеличивают частоту ЦКМ [34]. С другой стороны, авторы делают вывод о том, что именно дуоденальный или смешанный характер рефлюкса, имеющий щелочную реакцию, определяет неэффективность консервативной терапии с применением препаратов, направленных на снижение кислотности желудочного секрета. Однако существует и обратная точка зрения, согласно которой снижение кислотности рефлюктанта является значимым фактором снижения риска развития дисплазии и рака пищевода, а эффективный контроль кислотности может даже вызвать обратное развитие метаплазии в пищеводе [46].

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение ПБ в целом соответствует таковому при ГЭРБ до того момента, как выявляется тяжелая дисплазия или рак. Выполнение антирефлюксных процедур восстанавливает функцию нижнего пищевода сфинктера и снижает либо полностью исключает заброс желудочного и дуоденального содержимого в пищевод. Выбор метода фундопликации достаточно варьирует в зависимости от ха-

рактера изменений, контрактильности нижнего пищеводного сфинктера, индекса пищеводного рефлюкса и предпочтений различных хирургов, однако, наиболее часто выполняется фундопликация по Ниссену (Nissen procedure). В случаях укорочения пищевода возможно выполнение эзофагогастропластики по Коллису с фундопликацией по Ниссену. По мнению некоторых исследователей, выполнение операции Коллиса–Ниссена более патогенетически оправдано и несет лучшие результаты во всех случаях [16].

В настоящее время наиболее активно развивается минимально инвазивный хирургический подход к выполнению антирефлюксных манипуляций. Основным преимуществом выполнения подобных вмешательств является низкая частота осложнений (20%) и летальности (0,1–0,2%) в сочетании с ранней активизацией пациентов, укорочением нахождения в клинике (2–3 дня) и ранним выходом на работу (14–16 дней). Однако для выполнения таких вмешательств необходим опыт выполнения открытых фундопликаций, а кривая обучаемости составляет, по данным некоторых исследований, около 20 операций.

Сравнение результатов хирургического лечения с медикаментозной терапией

Согласно данным различных исследователей, результаты хирургического лечения ПБ несколько превосходят результаты консервативной терапии [39, 42, 58]. Причем хирургическая коррекция лучше контролирует не только количество и кратность эпизодов рефлюкса, но и снижает активность эзофагита и даже влияет на метаплазию. Особенно эффективна активная хирургическая тактика при наличии осложнений ПБ в виде развития стриктур и язв пищевода, когда консервативная терапия малоэффективна.

Так, по мнению T. DeMeester и соавт. [20], фундопликация по Ниссену эффективна в 91% случаев на протяжении в среднем 10 лет, тогда как при применении ИПП такой результат не описан ни в одном исследовании. Подобный вывод десятилетием позже сделали A. Ortiz и соавт. [42] при сравнении применения омепразола и лапароскопической фундопликации.

Однако в некоторых исследованиях эти данные не находят подтверждения. Так, в проспективном рандомизированном исследовании (всего включено 247 пациентов с ПБ) [62] в хирургической группе у 4 из 165 больных развилась аденокарцинома (2,4%), тогда как в контрольной группе с медикаментозной терапией аденокар-

цинома диагностирована лишь в одном наблюдении (1,2%) при наблюдении в срок до 13 лет (разница между группами статистически не достоверна).

В другом проспективном исследовании, включавшем Шведский популяционный регистр [67] (всего включено 32 274 пациента), при длительном сроке наблюдения до 32 лет риск развития аденокарциномы в группе консервативной терапии составлял 6,3 (95% интервал достоверности от 4,5 до 8,7), тогда как в хирургической группе (n=6406) он был выше – 14,1 (95% интервал достоверности от 8,0 до 22,8).

Следует сделать ремарку, что согласно данным M. McDonald и соавт. [38] (клиника Мэйо), при длительном наблюдении за больными с ПБ после выполнения фундопликации аденокарцинома развивалась в срок до 39 мес, тогда как после этого срока это осложнение не отмечено. Автор делает вывод, что хирургическое лечение носит протективный характер и эффективно лишь в долгосрочной перспективе, особенно у пациентов без признаков дисплазии, тогда как в группе с наличием дисплазии уже может быть недиагностированный (окультный или скрытый) рак.

Хирургическое лечение дисплазии

На сегодняшний день общепризнанным является положение, что дисплазия не является маркером наличия аденокарциномы пищевода, однако, сама может трансформироваться в нее с течением времени. Согласно данным W. Nameetman и соавт. [25], полученным в проспективном исследовании, при наличии умеренной и тяжелой дисплазии последующее развитие аденокарциномы происходит в срок от 1,5 до 4 лет. Однако около 30–40% пациентов с тяжелой дисплазией уже имеют преинвазивную или инвазивную карциному на момент диагностики [59]. Поэтому некоторые исследователи настаивают на проведении широкой мультилокусной биопсии не только с морфологическим, но и цитометрическим и генетическим исследованием биоптатов. Данные этих исследований имеют крайне высокое прогностическое значение при выделении случаев наиболее высокого риска последующего развития аденокарциномы. Однако, даже несмотря на данные дополнительных исследований, большинство клиницистов рассматривают тяжелую дисплазию как показание для радикального хирургического лечения в объеме субтотальной эзофагэктомии. Это положение несет две смысловые нагрузки: с одной стороны, в специализированных центрах летальность при выполнении данной процедуры достаточно низка (до 5%),

Выживаемость пациентов после резекций пищевода по поводу тяжелой дисплазии (ТД) и аденокарциномы

Автор	Число наблюдений	Диагноз		Выживаемость (%)
		ТД	Рак	
Rice et al. (1993)	6	6	-	100
Hagen et al. (1993)	19	-	I стадия	75
Steup et al. (1996)	13	-	I стадия	90
Steup et al. (1996)	13	-	II стадия	70

особенно при удалении неизмененного пищевода, а с другой, при наличии оккультной аденокарциномы, не выявленной на момент обследования, выживаемость достаточно высока и превышает 75–90% (таблица).

При выполнении резекции пищевода необходимо учитывать, что даже в случаях наличия скрытой опухоли, не диагностированной при ЭГДС, морфологически может быть выявлена местнораспространенная аденокарцинома, прорастающая стенку пищевода с метастазами в лимфатические узлы. Эти факторы должны определять то, что вмешательства, производимые по поводу тяжелой дисплазии, должны выполняться с учетом онкологических принципов [2, 3]:

- вмешательства выполняются трансторакально,
- выполняется субтотальная резекция пищевода,
- выполняется адекватный объем лимфодиссекции

(с учетом локализации в нижней трети пищевода достаточным является расширенная 2-зональная лимфодиссекция 2F en blok).

При выявлении аденокарциномы прогностическими факторами являются следующие:

- прорастание стенки пищевода с инвазией параэзофагеальной клетчатки,
- наличие интрамуральных метастазов, появляющихся при прорастании стенки,
- лимфогенные метастазы, особенно при поражении более 3 узлов более чем в 2 зонах, либо по обе стороны диафрагмы,
- перинодальная опухолевая инвазия опухоли,
- свободные опухолевые эмболы в грудном лимфатическом протоке,
- поражение верхнемедиастинальных лимфоколлекторов.

Консервативная терапия ПБ с дисплазией

Несмотря на высокий риск развития аденокарциномы на фоне дисплазии в ПБ, многим пациентам не выполняется хирургическое лечение. Это обусловлено несколькими факторами, в первую очередь, непереносимостью хирургической процедуры в связи с возрастом либо выраженной сопутствующей патологией, а с другой стороны, отказом пациента от такого лечения. В этой группе ведется активный поиск альтернативных методов лечения. На сегодняшний день наиболее широко применяются различные методы абляции мета- и дисплазированного эпителия (термическая, ультразвуковая, химическая), направленные на его поражение с последующим замещением на нормальный плоский эпителий.

Термическая абляция. Лазерная или коагуляционная абляция может применяться с целью повреждения метаплазированного эпителия ПБ с достаточной эффективностью. Причем при коррекции рефлюкса зоны воздействия эпителизируются нормальным плоским эпителием. Однако метод имеет достаточно значимые недостатки:

- высокая частота последующих стриктур пищевода;

– недостаточная эффективность однократной процедуры, что требует повторных вмешательств;

– возможность неполного удаления дисплазированного эпителия с последующим ростом над ним нормально-плоского эпителия. Такие случаи крайне опасны в плане последующего развития аденокарциномы в остатках дисплазированного эпителия с последующей малигнизацией под слоем плоского эпителия, что задерживает постановку правильного диагноза.

Фотодинамическая терапия. Основным принципом фотодинамической терапии (ФДТ) является системное введение фотосенсибилизаторов (5-аминолевулиновая кислота или гематопорфирин), которые, накапливаясь в метаплазированном эпителии или в опухолевых клетках, активируются лучевой энергией с определенной длиной волны с выделением атомарного кислорода и повреждением структуры ДНК. Лучевая энергия подводится через эндоскоп путем проведения фиброволокна. Впервые методика ФТО была применена для лечения дисплазии (в связи с концентрацией гематопорфиринов в очагах дисплазии), однако в последующем нашла применение при лечении пищевода Барретта. Наиболее часто ФТО сочетают с выполнением антирефлюксных вмешательств. Согласно данным В. Overholt и соавт. [44], при проведении ФДТ с ПБ и дисплазией полная регрессия была выявлена у 10 пациентов (28%). Зона поврежденного метаплазированного эпителия была замещена нормальным плоскоклеточным эпителием. Однако, к сожалению, химическая реакция при ФДТ не является тканеспецифической и сопровождается повреждением подлежащих структур с формированием стриктур, что потребовало дилатации у 55% пациентов. Применение ФДТ также ограничено развитием системной фотосенсибилизации. Наибольшее применение ФДТ находят у пациентов с дисплазией либо раком пищевода на фоне ПБ, которым противопоказано хирургическое лечение. В случаях с ПБ без дисплазии метод имеет ограничение, что определяется его неполной эффективностью на фоне высокой частоты осложнений в виде стриктур.

Заключение

На сегодняшний день ПБ является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и онкологии. Это обусловлено резким ростом частоты заболевания, особенно у белых пациентов мужского пола, страдающих ожирением. Причем для эффективного лечения необходимо проводить широкий эндоскопический скрининг, особенно в группах повышенного риска (имеющих признаки хронического гастроэзофагеального рефлюкса). Однако по-прежнему достаточно дискуссионной является тактика лечения пациентов с данным заболеванием. Это определяется тем, что отсутствует доказательная база эффективности проведения антирефлюксной консервативной терапии в плане профилактики развития дисплазии и рака. Выполнение хирургической коррекции ГЭРБ может контролировать симптомы заболевания, однако, также не влияет на отдаленные результаты.

Ключевым при определении тактики лечения ПБ является диагностика наличия дисплазии. По этому признаку все пациенты разделяются на две основные подгруппы: с наличием дисплазии и без нее. С целью выявления дисплазии гастроэнтерологи должны использовать жесткие морфологические критерии, протоколы с проведением эндоскопического исследования и выполнением мультилокусных биопсий. При подозрении на дисплазию необходимо проводить экспертную оценку с привлечением нескольких морфологов. Для оценки риска развития аденокарциномы обязательным является проведение цитолоуриметрического и генетического анализов.

Согласно данным Американской коллегии гастроэнтерологов, при отсутствии дисплазии, но при наличии

морфологически доказанного ПБ эндоскопические обследования должны проводить каждые 2 года. В случае развития легкой дисплазии обоснованным является выполнение эндоскопического обследования каждые 12 мес. При выявлении тяжелой дисплазии и при наличии генетически обусловленного риска развития аденокарциномы методом выбора является выполнение субтотальной резекции пищевода. Исключением являются пожилые пациенты с сопутствующей патологией при противопоказаниях к хирургическому лечению. В этих случаях обоснованным является выполнение консервативной абляции пораженных участков в первую очередь путем проведения ФДТ. Подобная тактика может и должна стандартизировать лечебные подходы, качество жизни, а главное отдаленные результаты лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Поддубный Б.К., Кувишинов Ю.П., Стилиди И.С. и др. Возможности эндоскопических методов хромокопии и хирургического лечения больных с «пищеводом Барретта» // Грудн. и сердечно-сосуд. хир. – 2003. – № 1. – С. 69-73.
2. Стилиди И.С. Стратегия хирургии рака пищевода: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.
3. Тер-Ованесов М.Д. Расширенная двух- и трехзональная лимфодиссекция в хирургическом лечении рака пищевода (обоснование, методология, непосредственные результаты): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
4. Adler R.H. The lower esophagus lined by columnar epithelium: Its association with hiatal hernia, ulcer stricture and tumor // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1953. – Vol. 45. – P. 13-32.
5. Allison P.R., Johnston A.S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane // Thorax. – 1953. – Vol. 8. – P. 87-101.
6. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' // Brit. J. Surg. – 1950. – Vol. 38. – P. 175-182.
7. Barrett N.R. The lower esophagus lined by columnar epithelium // Surgery. – 1957. – Vol. 41. – P. 881-894.
8. Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 1287-1289.
9. Borrie J., Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: Assessment of etiology and treatment. A 22 year experience // J. Cardiovasc. Surg. – 1976. – Vol. 71. – P. 1557-1561.
10. Brand S., Poneros J.M., Bouma B.E. Optical coherence tomography in gastrointestinal tract // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32, № 10. – P. 796-803.
11. Bremner C.G. Barrett's esophagus // International Trends in General Thoracic Surgery, Vol. 3. / DeMeester T.R., Matthews H.R. (eds). Benign Esophageal Diseases, St. Louis: CV Mosby, 1987. – P. 227-244.
12. Bremner C.G. Columnar-lined oesophagus: Support for the acquired theory in a patient with adenocarcinoma // J.R. Coll. Surg. Edinb. – 1975. – Vol. 20. – P. 266-269.
13. Bremner C.G., Bremner R.M. «Barretts Esophagus» in «Surgery of the esophagus» // Surg. Clin. North Amer. – 1997. – Vol. 77. – P. 1115-1138.
14. Cameron A.J. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma // Gastroenterol. Clin. North Amer. – 1997. – Vol. 26. – P. 487-494.
15. Cameron A.J., Lomboy C.T., Pera M., Carpenter H.A. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and Barretts' esophagus // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 1541-1546.
16. Chen L., Ferraro P., Taillefer R., Duranceau A. Antireflux surgery for Barrett esophagus: comparative results between Nissen and Collis-Nissen operation // Dis. Esop. – 2001. – Vol. 14. – P. A241.
17. Chen Y.M., Gelfand D.W., Ott D.J. et al. Barrett's esophagus as an extension of severe esophagitis: Analysis of radiologic signs in 29 cases // Amer. J. Radiol. – 1985. – Vol. 145. – P. 275-281.
18. Chow W.H., Blaser M.L., Blot W.F. et al. An inverse relation between cagA + strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 58S-590.
19. Clark G.W., Smyrk T.C., Burdiles P. et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia? // Arch. Surg. – 1994. – Vol. 129. – P. 609-614.
20. DeMeester T.R., Bonavina L., Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease—evaluation of primary repair in 100 consecutive patients // Ann. Surg. – 1986. – Vol. 204. – P. 9-20.
21. Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.F. Jr. Changing pattern in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 2049-2053.

22. Gilchrist A.M., Levine M.S., Carr R.F. et al. Barrett's esophagus: Diagnosis by double contrast esophagography // Amer. J. Radiol. – 1988. – Vol. 150. – P. 97-102.
23. Gillen P., Keeling P., Byrne P.J. et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus // Brit. J. Surg. – 1988. – Vol. 75. – P. 540-543.
24. Guerlud M., Herrera I. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's Esophagus // Gastrointest. Endoscop. – 2001. – Vol. 53. – P. 559-565.
25. Hammeeteman W., Tytgat G.N.J., Houtboff H.J. et al. Barrett's esophagus: Development of dysplasia and adenocarcinoma // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 96. – P. 1249-1256.
26. Hamilton S.R., Smith R.R.L., Cameron J.L. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction // Hum. Pathol. – 1988. – Vol. 19. – P. 942-948.
27. Hayward J. The lower end of the esophagus // Thorax. – 1961. – Vol. 16. – P. 36-41.
28. Headrich J.R., Nichols III F.C., Miller D.L. et al. High-Grade Esophageal Dysplasia.
29. Hesketh P.J., Clapp R.W., Doos W.G. et al. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus // Cancer. – 1989. – Vol. 64. – P. 526-530.
30. Jackle S., Galdkova N., Feldstein F. et al. In vivo optical coherence tomography of esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32, № 10. – P. 750-755.
31. Katz P.O., Audcrson C., Kltoirry R. Castell D.O. Gastro-oesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors // Aliment. l'harmacot. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 1231-1234.
32. Katzka C.A., Castell D.O. Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 989-991.
33. Kilgore S.P., Ormsby A.H., Gramlich T.L. The gastric cardia: fact or fiction? // Amer. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 91-924.
34. Koak Y., Davies S., Winslet M. Lower esophageal columnar metaplasia induced by mixed reflux increases with proton pump inhibition // Dis. Esoph. – 2001. – Vol. 14. – P. A461.
35. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkengerg-Knoll E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole of fun-doplication // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1018-1022.
36. Lagergern J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 11. – P. 825-831.
37. Lerut T. The prognosis of Barrett's Esophagus and its relations with Gastroesophageal Reflux Disease // Karger. – 1997. – Vol. 23. – P. 98-105.
38. McDonald M.L., Trastek V.F., Alien M.S. et al. Barrett's esophagus: Does an antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 111. – P. 1135-1140.
39. McEntee G.P., Stuart R.C., Byrne P.J. et al. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus // Gullet. – 1991. – Vol. 1. – P. 169-172.
40. Meyer W., Vollmar F., Bar W. Barrett-esophagus following total gastrectomy // Endoscopy. – 1979. – Vol. 2. – P. 121-126.
41. Nishimaki T., Holsber A.H., Schuler M. et al. Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus // Cancer. – 1991. – Vol. 68. – P. 1731-1736.
42. Ortiz A., Debard M., Parrilla P. et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long-term results of a prospective study // Brit. J. Surg. – 1996. – Vol. 83. – P. 276-278.
43. Ouaru-Lascar R., Triadolopolus G. Complete elimination of reflux with symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P. 711-716.
44. Overholt B., Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: Clinical update // Amer. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91. – P. 1719-1723.
45. Paull A., Trier J.S., Dalton M.D. et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 295. – P. 476-480.
46. Peters F.T.M., Ganesh S., Kuipers E.J. et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment a randomized double blind study // Gut. – 1999. – Vol. 45. – P. 489-494.
47. Provenzale D., Kemp J.A., Arora, Wong J.B. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – P. 89. – P. 670-680.
48. Quiglet E.M.M. The gastroesophageal junction revision: Perspectives in GERD // World Gastroenterol. News. – 2000. – Vol. 5, Iss 2. – P. 25-28.
49. Reid B.J., Blount P.L., Rubin C.E. et al. Flow cytometric and histologic progression to malignancy in Barrett's esophagus prospective endoscopic surveillance of a cohort // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 1212-1219.
50. Reid B.J., Weinstein W.M., Lewin K.J. et al. Endoscopic biopsy can detect high grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 94. – P. 81-90.
51. Rocha J., Cecconello I., Raimondi A. et al. Reflux esophagitis and ectopic columnar epithelium in the esophageal stump after cervical esophagogastricplasty: a reappraisal based on 17 years follow-up // Dis. Esoph. – 2001. – Vol. 14. – P. A466.

52. *Rudolph RE., Vaughan TL., Storer B.E. et al.* Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 32. – P. 612-620.
53. *Sarr M.G., Hamilton S.R., Marrone G.C. et al.* Barrett's esophagus: Its prevalence and association with adenocarcinoma in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // *Amer. J. Surg.* – 1985. – Vol. 149. – P. 187-193.
54. *Schnell T.G., Sontag S.J., Cheifec G.* Adenocarcinoma arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus // *DigDis Sci.* – 1992. – Vol. 37. – P. 137-143.
55. *Schrump D.S.* Results of esophagectomy for sever dysplasia in Barrett esophagus // *Resent advances in diseases of the esophagus / Peracchia A. (eds). Mouduzzi Editore.* – 1995. – P. 235-241.
56. *Seto Y., Kobori O.* Role of reflux and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus // *Brit. J. Surg.* – 1993. – Vol. 80. – P. 467-470.
57. *Sbarma P., Morales T.G., Sampliner R.E.* Short Segment Barrett's esophagus – the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1033-1036.
58. *Spechler S.J.* and the Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reslux Disease Study Group: Comparison of medical and surgical therapy complicated gastroesophageal reflux disease // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 786-792.
59. *Spechler S.J.* Barrett's Esophagus // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 36, № 11. – P. 836-842.
60. *Spechler S.J., Sperber H., Doos W.G. et al.* The prevalence of Barrett's esophagus in patients with chronic peptic esophageal strictures // *Dig. Dis. Sci.* – 1983. – Vol. 28. – P. 769-774.
61. *Spechler S.J., Goyal P.K.* The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 614-621.
62. *Spechler S.J., Lee E., Abnen D. et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2331-2338.
63. *Stein H.J.* and panel of experts: Esophageal cancer: Screening and surveillance // *Dis. Esoph.* – 1996. – Vol. 9 (suppl. 1). – P. 3-19.
64. *Ter RR., Cisiel D.O.* Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* – 1997. – Vol. 36. – P. 549-563.
65. *Tytgat G.N.J.* What are the endoscopic criteria for diagnosing columnar metaplasia? // *The Esophageal Mucosa / Guili R., Tytgat G.N.J., DeMeester T.R., Galmiche J.P. (eds).* – Amsterdam: Elsevier, 1994. – P. 795-798.
66. *Weinstein W.M., Bogoch E.R., Bowes K.L.* The normal lower esophageal mucosa: a histological reappraisal // *Gastroenteology.* – 1975. – Vol. 68. – P. 40-44.
67. *Ye W., Chow W.H., Lasergren J. et al.* Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121. – P. 1286-1293.

Поступила в редакцию 24.05.2003 г.