

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-102-107

Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом Барретта*

Бердников С. И.¹, Салмина А. Б.², Салмин В. В.², Рудая Н. С.^{3,4}, Семичев Е. В.¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России), г. Красноярск, Россия² ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия³ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Красноярск, Россия⁴ ОГАУЗ Медицинский центр им Г. К. Жерлова, г. Томск, Россия

The evolution of approaches to the diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus*

S. I. Berdnikov¹, A. B. Salmina², V. V. Salmin², N. S. Rudaya^{3,4}, E. V. Semichev¹¹ The Federal State-Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russia² Krasnoyarsk State Medical University, KSMU, Krasnoyarsk, Russia³ Siberian State Medical University, SSMU, Krasnoyarsk, Russia⁴ Medical Centr named after George K. Zherlov, Tomsk, Russia

Для цитирования: Бердников С. И., Салмина А. Б., Салмин В. В., Рудая Н. С., Семичев Е. В. Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом Барретта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 102–107. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-102-107

For citation: Berdnikov S. I., Salmina A. B., Salmin V. V., Rudaya N. S., Semichev E. V. The evolution of approaches to the diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 102–107. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-102-107

✉ **Corresponding author:**

Бердников Сергей Иванович
Sergey I. Berdnikov
berd-doc@yandex.ru

Бердников С. И., врач-эндоскопист

Салмина А. Б., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии

Салмин В. В., д.ф.-м.наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики

Рудая Н. С., д.м.н., профессор кафедры хирургии ФПК и ППС; врач-эндоскопист высшей категории

Семичев Е. В., д.м.н., руководитель научного отдела

Sergey I. Berdnikov, endoscopist doctor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9196-589X>

Alla B. Salmina, D. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Biological Chemistry; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

Vladimir V. Salmin, D. Sc. in Physical and Math. Sci., Professor, Head of Department of medical and biological physics; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4441-9025>

Natalya S. Rudaya, D. of Med. Sci., Professor of surgery Department, endoscopist doctor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-841X>

Evgeniy V. Semichev, D. of Med. Sci., Head of scientific Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-5798>

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Пищевод Барретта (ПБ) — одно из наиболее серьезных осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). При несвоевременной диагностике и лечении возникает высокий риск развития аденокарциномы пищевода (АКП) на фоне ПБ. На сегодняшний день это состояние является одним из наиболее противоречивых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требующее внимательного подхода к диагностике и лечению группой специалистов, включающей в себя эндоскописта, гастроэнтеролога и патоморфолога. Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященной истории и современным аспектам диагностики и терапии ПБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, метаплазия слизистой, аденокарцинома пищевода, облигатный предрак, эндоскопические методы абляции, хромоэндоскопия

Summary

Barrett's esophagus is one of the most serious complications of gastroesophageal reflux disease also known as GERD. Late diagnosis and treatment cause a high risk of developing adenocarcinoma of the esophagus with the background of Barrett's esophagus. Today, this condition is one of the most controversial diseases of the gastrointestinal tract (GIT), requiring

a careful approach to diagnosis and treatment by a group of specialists, including an endoscopist, gastroenterologist and pathologist. This article is a review of the literature on the history and current aspects of the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, mucosal metaplasia, esophagus adenocarcinoma, oblique precancer, endoscopic ablation methods, chromoendoscopy

История открытия и первые описания

Пищевод Барретта (ПБ) – состояние слизистой пищевода с частичной заменой многослойного плоского эпителия на метаплазированный цилиндрический в области гастроэзофагеального перехода и дистального отдела пищевода (рисунок 1) [1]. ПБ впервые был описан в середине XX века (1950 год) британским торакальным хирургом австралийского происхождения Норманном Барреттом, а в дальнейшем данной патологии и присвоили имя автора [2]. Изначально Н. Барретт утверждал, что описываемая им патология возникает в результате врожденного короткого пищевода с интраорально расположенной частью желудка. Однако ряд исследователей, изучающих данную патологию, опровергли теорию Н. Барретта и к 1957 году доказали, что у большинства пациентов цилиндрический эпителий в пищеводе не содержит клеток продуцирующих кислоту и функционировал не так как слизистая в желудке. Особое внимание уделялось и тому факту, что большая протяженность распространения не могла быть объяснена только наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Рабочим коллективом под руководством С. Bremner проводился опыт с искусственным созданием гастроэзофагеального рефлюкса и желудочной гиперсекреции на модели собак. В результате работ, к 1970 году получилось реэпителизировать участок, лишенный многослойного плоского эпителия цилиндрическим, чем и была

окончательно подтверждена связь цилиндрической метаплазии в пищеводе с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [3].

В 2006 году вышел в свет Монреальский консенсус по ГЭРБ, где обосновывается, что диагноз ПБ может быть установлен при выявлении участков, подозрительных на метаплазию слизистой оболочки пищевода, выявленных при эндоскопии и подтвержденной (при последующем гистологическом исследовании) цилиндрической метаплазии. Диагноз устанавливают как при наличии, так и при отсутствии участков кишечной метаплазии. Несмотря на почти 70-летнюю историю изучения данной патологии, термин «пищевод Барретта» до сих пор специалистами трактуется вариательно. Американское общество гастроэнтерологов признает только морфологически подтвержденный кишечный тип метаплазии в качестве ПБ [4]. Британское общество гастроэнтерологов, напротив, подчеркивает, что наличие именно кишечной метаплазии необязательно для постановки диагноза [5]. Согласно признанному в России наиболее полному и отвечающему основным критериям определению, ПБ – это сегмент цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода, длиной не менее 1 см, который может быть диагностирован при эндоскопическом исследовании проксимальнее зоны пищеводно-желудочного соединения и верифицирован гистологически при оценке биопсийного материала.

Распространенность и ключевая симптоматика

В настоящее время заинтересованность проблемой ПБ остается высока. Причиной этого является высокая вероятность развития аденокарциномы пищевода на фоне имеющегося пищевода Барретта является значимым, а само это заболевание рассматривается как предраковое [6,7]. Рак пищевода занимает шестое место в структуре мировой смертности от злокачественных заболеваний [8], а прирост заболеваемости в РФ за последние 10 лет составил более 10% [9]. На сегодняшний день распространенность симптомов ГЭРБ в развитых странах достигает 40% популяции. Основным симптомом ГЭРБ является изжога, которую испытывают с различной частотой около 40% взрослого населения. При этом у 45–80% лиц с симптомами ГЭРБ в ходе эндоскопии выявляется эзофагит. Метаплазия пищеводного эпителия является следствием повреждения эпителиальных клеток рефлюктом, который содержит пепсин, соляную и желчные кислоты. Репаративные процессы

пищеводного эпителия в условиях низкой кислотности сопровождаются нарушением дифференцировки стволовых клеток, что ведет к появлению метаплазированного цилиндрического эпителия, более устойчивого к воздействию кислоты [10]. Фактически, гиперпролиферативный и метапластический ответ эпителия – это возможная компенсаторная реакция на агрессивное действие соляной кислоты, к контакту с которой нормальная слизистая пищевода не адаптирована.

На сегодняшний день определены три типа цилиндрической метаплазии эпителия: кардиальный желудочный, фундальный желудочный и специализированный кишечный. Именно кишечный тип метаплазии с наличием бокаловидных клеток обладает наиболее высоким потенциалом к озлокачествлению. Протяженность его более 3 см признана самым важным идентифицированным фактором риска аденокарциномы пищевода (АКП) [11,12,13].

Возможности визуализации повреждения слизистой пищевода

В существующем широком спектре диагностических методов основным в выявлении ПБ остается эндоскопический. Только эндоскопический осмотр позволяет достоверно точно определить основные анатомические ориентиры в пищеводе и желудке, оценить размеры очагов метаплазированного эпителия и произвести дополнительные уточняющие методы диагностики (хромоскопия, флюоресцентная, ZOOM-эндоскопия, исследование в узком спектре света (NBI-режим), взятие материала согласно стандарта протокола биопсии в диагностике Барретта). Так же во время эндоскопического осмотра необходимо проведение поиска очагов дисплазии и раннего рака в сегментах ПБ. Классической картиной, описываемой врачами-эндоскопистами, являются подъемы сегментов Z-линии по типу «языков пламени». В 2004 году были разработаны Пражские критерии, предполагающие обязательное описание анатомических ориентиров и определение длины метаплазии сегментов в дистальном отделе пищевода по двум критериям – «С» и «М» [14]. Данные критерии описывают высоту циркулярного сегмента метаплазии и максимальную высоту метаплазии от пищеводно-желудочного перехода. Также предполагается с целью подтверждения диагноза проведение «случайных» биопсий из 4-х точек по окружности сегмента метаплазии на расстоянии 1 см по всей длине сегмента. Стандарт описания протокола биопсии состоит из четырех цифр «ххуу», где хх – расстояние от резцов, а уу – ориентир по окружности условного циферблата часов. В настоящее время идет изучение нового метода забора материала для биопсии с применением щетки с жесткими волосками WATS3D Biopsy. Эта технология является Американской разработкой и позволяет подвергнуть цитологическому

и гистологическому анализу до 90% поверхности сегмента ПБ. Хромоскопия, несмотря на свою субъективность, в диагностике ПБ является основным уточняющим методом благодаря своей простоте и низкой стоимости в исполнении.

Одним из первых витальных красителей, предложенных для использования в эндоскопии, был раствор Люголя (элементарный йод (5%) в 10% водном растворе йодистого калия). Данный раствор окрашивал цитоплазму клеток плоского эпителия и, соответственно, слизистую оболочку пищевода в коричневый цвет (рисунок 4, таблица 1). Этот вариант хромоскопии удобен для оценки границ и более четкой визуализации участков метаплазированного эпителия, однако считается низкоспецифичным, так как не окрашивает слизистую в зоне рубцов и эрозий, что может интерпретироваться как ложноположительный результат.

Вторым витальным красителем был предложен метиленовый синий, так же относящийся к группе абсорбционных красителей. Данный метод длительное время применялся в диагностике ПБ, так как считалось, что он способен селективно окрашивать очаги кишечной метаплазии (таблица 1). Однако в последнее время рядом исследований доказана его низкая специфичность, а так же способность абсорбироваться в области эрозий и язв (рисунок 3), что, как и в применении раствора Люголя, приводит к ложноположительным результатам.

Наибольший интерес представляет проведение хромоэндоскопии с 0,05% раствором генцианового (кристалльного) фиолетового, который накапливается в ядрах клеток аденокарциномы кишечного типа. Этот метод позволяет выявить участки злокачественного образования на фоне пищевода

Таблица 1.
Способы визуализации
пищевода Барретта.

Table 1.
Methods of visualization
Barrett's esophagus

Краситель	Тип	Характеристика	Недостатки	Техника проведения
Раствор Люголя	абсорбирующий	четкая визуализация участков метаплазированного эпителия и оценка границ	Низкая специфичность Ложноположительные результаты	отмывание слизистой оболочки 4% раствором бикарбоната натрия с пеногасителем, распыление 20–50 мл 1–4% раствора. Отмывание избытка красителя раствором бикарбоната натрия
Метиленовый синий	абсорбирующий	визуализация очагов кишечной метаплазии за счет их селективной окраски	Низкая специфичность Ложноположительные результаты	муколитик (20 мл ацетилцистеина) 20 мл 0,5% раствора метиленового синего. Отмывание избытка красителя водой
Генциановый (кристалльный) фиолетовый	абсорбирующий	выявление участков рака на фоне пищевода Барретта	нет	распыление 20 мл 0.05% раствора
Толуидиновый синий	абсорбирующий	окрашивает участки метаплазии в пищеводе Барретта, плоскоклеточный рак пищевода, используется в эндоскопии	невозможность дифференцировать тип метаплазии	распыление 30 мл 1% уксусной кислоты 10 мл 1% раствора толуидинового синего для отмывания избытка красителя – 30 мл 1% уксусной кислоты
1,5% раствор уксусной кислоты	условно абсорбирующий	Улучшение визуализации архитектоники метаплазированных участков	нет	муколитик (20 мл ацетилцистеина) экспозиция 1,5% раствор уксусной кислоты в течение 1 мин

Барретта, которые окрашиваются в темно-фиолетовый цвет на фоне слабо-фиолетового окрашивания окружающей неизменной слизистой (таблица 1). К условному хромоэндоскопическому методу так же относится инстиляция 1,5% раствора уксусной кислоты (таблица 1).

Под ее воздействием происходит обратимая денатурация белков цитоскелета клеток метаплазированного кишечного эпителия, что визуально выражается в его белесоватом окрашивании и специфическом набухании с расширением ямок слизистой оболочки. Сочетание инстиляции уксусной кислоты с осмотром в режиме узкого спектра и ZOOM-эндоскопией значительно повышает диагностическую точность и является наиболее ценным методом в диагностике

ПБ. Не стоит так же забывать и о важности применения в диагностике видеоэндоскопов высокого разрешения (HD-эндоскопия). Внедрение данного типа эндоскопов с начала 2005 г. позволяет визуализировать эндоскопическое изображение вдвое более четко и, как следствие, оценивать более тонкие структуры слизистой оболочки пищевода на фокусном расстоянии 0,5–2,0 см. Этот же период был ознаменован и внедрением в клиническую практику компанией Olympus (Япония) узкоспектральной эндоскопии (NBI) (рисунок 2). Данная технология позволяет провести осмотр слизистой оболочки в сине-зеленой части спектра света для оценки архитектоники, капиллярного рисунка и поиска участков эпителия с неопластической прогрессией.

Гистологические изменения

Как описывалось ранее, достоверное подтверждение ПБ невозможно без проведения морфологического исследования, которое бы позволило определить характер эпителиоцитов, тип желез, признаки пролиферации и диспластические изменения (рисунки 5, 6). Так же имеется возможность выявления бокаловидных клеток, являющихся по своей сути маркером кишечного типа метаплазии, обладающего, по мнению большинства авторов, наибольшим злокачественным потенциалом.

Выявление и оценка тяжести дисплазии при проведении морфологического исследования играют важную роль в профилактике развития АКП. К признакам диспластических изменений в сегментах ПБ относятся: увеличение ядер, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотическая активность. В случае сохранения архитектоники крипт с минимальной потерей полярности клеток следует говорить о дисплазии низкой степени (ДНС). В случае более явной потери полярности клеток и формировании крипт с необычной конфигурацией следует говорить о дисплазии тяжелой степени (ДВС). Крайняя степень выраженности указанных признаков в пределах базальной мембраны железистых структур является морфологическим описанием карциномы *in situ*. В последние годы активно идет поиск дополнительных маркеров риска малигнизации на уровне иммуноморфологического исследования биоптатов.

Изучение пролиферативной активности эпителиоцитов возможно провести с помощью оценки экспрессии молекул, характеризующих пролиферативный потенциал клеток. В настоящее время известен широкий спектр таких маркеров (Ki67, PCNA, cdk и др.). Например, белок Ki67 экспрессируется во всех фазах митотического цикла, кроме фазы G0 (что соответствует покоящимся, вышедшим из митоза, клеткам). Белок p53, являющийся регулятором апоптоза и клеточного цикла, позволяет определить степень диспластических изменений. Продемонстрировано, что уровни экспрессии Ki67 и p53 постепенно увеличиваются с увеличением степени дисплазии и достигают максимальных значений в биоптатах аденокарциномы. Иммуногистохимические реакции с цитокератинами 7 и 20 (ЦК7 и ЦК20) позволяют определить фенотип цилиндрического эпителия

и выявить ранние стадии развития кишечной метаплазии. ЦК7 является маркером дифференцировки клеток желудочного эпителия в норме, а ЦК20 – маркером дифференцировки клеток кишечного эпителия, в норме встречается в эпителии желез толстого кишечника [15]. Исследование экспрессии цитокератинов характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, достигая уровня 100% [16]. К другим молекулам-маркерам диспластических и пролиферативных изменений в слизистой пищевода при ПБ относятся виллин, CEACAM6, фосфорилированная и дефосфорилированная форма гистона H3, FABP1, Herp, циклин D1 [17,18,19]. Кроме того, для ПБ характерны дефекты митохондриальной ДНК и нарушения трансмембранного митохондриального потенциала клеток эпителия слизистой, что свидетельствует о метаболических нарушениях в клетках и может быть зарегистрировано в образцах ткани [20].

Учитывая современный уровень эндоскопического оборудования, а также различные методики визуализации (красители, NBI и т.д.) и гистологических исследований все же сохраняются проблемы в диагностике ПБ.

Как ни странно, но одной из существенных проблем остается недостаточная осведомленность специалистов (как первичного звена, так и проводящих эндоскопию верхних отделов ЖКТ) в современных уточняющих методах. Так же, зачастую, недостаточное оснащение эндоскопических кабинетов не позволяет проводить эндоскопию экспертного уровня и, как следствие, визуализация проводится только на уровне «рутинного исследования».

Например, на базе клиники № 1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России был проведен анализ диагностической ценности различных методов в выявлении ПБ [21]. Были обследованы 1446 пациентов, разделенных в три группы: 1-я группа была осмотрена рутинным методом только в белом свете; 2-я – с применением хромоэндоскопии; 3-я – с использованием режима NBI. В результате частота выявления ПБ в 1-й группе составила всего 1,7% с гистологическим подтверждением в 47,6% случаев. Данные результаты говорят как о низкой чувствительности, так и специфичности данного метода. Во 2-й группе обследуемых частота

выявления ПБ увеличилась до 62,9% с гистологическим подтверждением в 72,5% наблюдений. Однако в данной группе существенно возросло количество ложноположительных случаев диагностики ПБ.

Наилучшие показатели были выявлены у пациентов 3-ей группы, где частота выявления ПБ составила 56,6% с гистологическим подтверждением в 90,6% случаев.

Современные подходы в лечении ПБ

Основываясь на факте, что субстратом для развития ПБ является ГЭРБ, были предложены основные методы лечения, а именно: медикаментозная терапия в сочетании с антирефлюксными операциями. Однако анализ данных литературы показал, что даже успешно выполненные антирефлюксные операции приводят только к частичной регенерации пищевого эпителия.

Часть авторов склонны к радикальному подходу в лечении ПБ, поскольку риск развития злокачественных образований пищевода у таких больных возрастает в более чем 100 раз. При наличии верифицированного диагноза рака пищевода обычно выполняют субтотальную эзофагэктомию с одномоментной пластикой пищевода стеблем желудка [22].

Что же касается терапии ПБ, то в последнее время стараются применять более щадящие, эндоскопические методы, такие как мультиполярная электрокоагуляция, радиочастотная абляция, аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия в сочетании с консервативной терапией, резекция метаплазированных участков слизистой.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современный и быстроразвивающийся метод лечения. Данный метод основан на избирательном накоплении фотосенсибилизирующих препаратов в опухолевых тканях. При последующем местном облучении определенной длиной волны света вызываются фотохимические реакции двух типов. При первом типе происходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата и приводит к образованию свободных радикалов. При втором типе реакций происходит взаимодействие возбужденного фотосенсибилизатора с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является цитотоксическим для живых клеток [23]. Первые опыты с применением ФДТ при ПБ описаны в 1993г [24]. В 2005 г. были опубликованы результаты первого рандомизированного контролируемого исследования эффективности ФДТ при ПБ с дисплазией высокой степени. Данное исследование сравнивало эффективность ФДТ на фоне приема Омепразола и консервативном лечении Омепразолом в монотерапии. [25]. После двухлетнего наблюдения ремиссия выявлена у 77% больных в группе после ФДТ и у 39% в контрольной группе. Через 5 лет полное замещение метаплазированного эпителия плоскоклеточным отмечалось у 52% после ФДТ и лишь у 7% в группе наблюдения. Осложнения ФДТ проявлялись в виде кожной фоточувствительности у 60% больных и формированием стриктуры пищевода у 30%, которые впоследствии потребовали проведения бужирования. Таким образом, при ПБ, учитывая высокую частоту осложнений, оправдано использование ФДТ только у больных с целью элиминации дисплазии высокой степени или рака пищевода на фоне ПБ, которым противопоказано хирургическое лечение. В случа-

ях ПБ без дисплазии метод имеет ограничения и не является методом выбора, так как не гарантирует радикальности лечения.

К эндохирургическому методу лечения ПБ относится эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода с участками метаплазированного эпителия. Преимущество заключается в том, что операция проводится под визуальным контролем и резекция проводится в пределах неизменной ткани. Наиболее важным преимуществом данного метода является возможность получения полного фрагмента удаленного участка с целью последующего проведения гистологического исследования и постановки точного диагноза с морфологическим подтверждением, а так же анализ радикальности проведенного объема лечения путем оценки краев резекции. Недостатки данного метода следующие: высокая стоимость, интраоперационные осложнения – кровотечения и перфорации пищевода, послеоперационные осложнения – высокий риск развития рубцовых стриктур (до 70%).

Один из наиболее перспективных методов лечения ПБ в настоящее время – это метод радиочастотной абляции (РЧА). Данный метод позволяет эффективно элиминировать метаплазированный эпителий без риска развития генетических трансформаций, которые могут стать причиной малигнизации в отдаленных наблюдениях [26]. Эффективность данного метода довольно высока и позволяет добиться устойчивой элиминации даже очагов ДВС более чем у 90% пациентов. РЧА – это безопасная терапия, которая связана со значительным снижением относительного риска прогрессирования ПБ. Этот метод может быть применен при любых формах ПБ. Основным возможным осложнением данного метода лечения является рубцовый стеноз (до 5% пациентов), но частота его развития при применении РЧА ниже, чем при других абляционных методах.

Еще одним методом, применяемым для лечения ПБ, является метод монополярной высокочастотной хирургии – аргоноплазменная коагуляция (АПК). В основе этого метода лежит то, что энергия тока высокой частоты передается на ткань бесконтактным способом посредством выдувания химически инертного газа аргона через отверстие эндоскопического зонда. Ток высокой частоты вызывает ионизацию газа и формирование электрических дуг в облаке плазмы, которая обеспечивает тепловое воздействие и коагуляцию ткани. Однако, при всей простоте и невысокой стоимости применения, данный метод обладает рядом недостатков. Наиболее важным из них является тот факт, что генерируемая плазма обладает высокой температурой (100–170 °С) и формирует в месте воздействия струй, который не позволяет гарантировать достаточную глубину воздействия на очаги ПБ. Как следствие, после применения АПК сохраняется риск формирования

«захороненных» участков кишечной метаплазии под вновь образованным плоским эпителием пищевода (скрытый ПБ) и дальнейшей скрытой прогрессии его в аденокарциному пищевода.

В связи с вышеизложенным сохраняется необходимость дальнейших разработок и изучения новых методов абляции очагов метаплазии слизистой пищевода, которые позволят гарантировать безопасность и эффективность лечения, а также исключат развитие «скрытого» ПБ.

Литература | References

1. Онучина Е. В. Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта. Сибирский медицинский журнал. 2008; 5: 9–12.
Onuchina E. V. Vozmozhnosti terapevticheskogo vedenija bol'nyh s pishhevodom Barretta. Siberian Medical Journal. 2008; 5: 9–12.
2. Barrett N. R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis. *B. J. Surg.* 1950; 38: 175–182.
3. Bremner C. G., Lynch V. P., Ellis H. F. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery.* 1970; 68: 209–216.
4. Spechler S. J., Sharma P., Souza R. F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011; 140:1084–1091.
5. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar lined oesophagus. A report of the working party of the British Society of Gastroenterology. – 2006.
6. Старостин Б. Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003; 3: 84–91.
Starostin B. D. Pishhevod Barretta: vyjavlenie, monitoring, lechenie. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2003; 3: 84–91.
7. Falk G. W. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2001; 33 (2): 109–118.
8. Blot W. J., Devesa S. S., Kneller R. W. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 1991; 265: 1287–1289.
9. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Стравинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018: 250 с.
Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin A. D., Stravinskij V. V., Petrova G. V. (red.). Moskva: MNIOI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2018: 250 p.
10. Guillem P. G. How to make a barrett esophagus: pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50 (3): 415–424.
11. Armstrong D. Epidemiology of GERD, Barrett's esophagus and esophageal cancer. *GI Epidemiology.* 2014; 119–134.
12. Hage M., Siersema P. D., Van Dekken H. et al. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut.* 2004; 53 (6): 785–790.
13. Vakil N., Van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900–1920; quiz 1943.
14. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterol.* 2006; 131: 1392–1399.
15. DePianto D., Coulombe P. A. Intermediate filaments and tissue repair. *Exp. Cell Res.* 2004; 301 (1): 68–76.
16. Glickman J. N., Ormsby A. H., Gramlich T. L. et al. Interinstitutional variability and effect of tissue fixative on the interpretation of a Barrett cyokeratin 7/20 immunoreactivity pattern in Barrett esophagus. *Human Pathology.* 2005; 36 (1): 58–65.
17. Sharma N., Srivastava S., Kern F. et al. CEACAM 6, a novel marker for the diagnosis of Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus.* 2017; 30 (9): 1–5.
18. Goodarzi M., Correa A. M., Ajani J. A. et al. Anti-phosphorylated histone H3 expression in Barrett's esophagus, low-grade dysplasia, high-grade dysplasia and adenocarcinoma. *Modern. Pathology.* 2009; 22 (12): 1612–1621.
19. Srivastava S., Kern F., Sharma N. et al. FABP1 and Hepar expression levels in Barrett's esophagus and associated neoplasia in an Asian population. *Dig. Liver Dis.* 2017; 49 (10): 1104–1109.
20. Phelan J., MacCarthy F., O'Toole D. et al. The mitochondrial genes bak1, fis1 and sfn are linked with alterations in mitochondrial membrane potential in barrett's esophagus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11): 3483.
21. Кобиашвили М. Г., Михайлова И. А., Шушакова О. В. Пищевод Барретта: проблемы эндоскопического выявления и лечения. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012; 3: 24–28.
Kobiashevili M. G., Mihajlova I. A., Shushakova O. V. Pishhevod Barretta: problemy jendoskopicheskogo vyjavlenija i lechenija. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems in Emergency Situations. 2012; 3: 24–28.
22. Williamson W. A. Barrett's ulcer a surgical disease? *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 103: 2–7.
23. Дуванский В. А., Князев М. В., Праведников П. В. Современные аспекты фотодинамической терапии заболеваний пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 10: 111–116.
Duvanskij V. A., Knjazev M. V., Pravednikov P. V. Modern aspects of photodynamic therapy of esophageal. Eksp Klin Gastroenterol. 2011;(10):111–6.
24. Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W. et al. Photodynamic Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90 (12): 889–905.
25. Overholt B. F., Lightdale C. J., Wang K. K. et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 62: 488–498.
26. Pouw R. E., Gondrie J. J., Rygiel A. M. et al. Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus containing neoplasia. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1366–1373.