

УДК 616.329-002-02-092-08

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР)

М.Д. Тер-Ованесов, ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ», г. Москва

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – e-mail: termd@rambler.ru

В настоящее время актуальность проблемы пищевода Барретта (ПБ) возрастает, что обусловлено резким увеличением частоты аденокарциномы зоны пищеводно-желудочного перехода. Риск развития аденокарциномы на фоне ПБ является значимым, а это заболевание рассматривается как предраковое. Появлению аденокарциномы предшествует постепенное прогрессивное развитие диспластических изменений. Прогрессирование от легкой дисплазии (дисплазия низкой степени) к тяжелой дисплазии (дисплазия высокой степени) в среднем протекает в течение 29 месяцев, тогда как последующее развитие аденокарциномы занимает в два раза меньший интервал – 14 месяцев. Риск развития аденокарциномы на фоне ПБ в 30–125 раз выше, чем в популяции. В настоящее время наиболее активно развивается минимально инвазивный хирургический подход к выполнению антирефлюксных манипуляций. Хирургическое лечение ПБ в целом соответствует таковому при ГЭРБ до того момента, как выявляется тяжелая дисплазия или рак. Около 30–40% пациентов с тяжелой дисплазией уже имеют преинвазивную или инвазивную карциному на момент диагностики, поэтому современные рекомендации настаивают на проведении широкой мультилокусной биопсии не только с морфологическим, но и с цитометрическим и генетическим исследованиями. Большинство клиницистов рассматривают тяжелую дисплазию как показание для радикального хирургического лечения в объеме субтотальной эзофагэктомии.

Ключевые слова: пищевод Барретта, цилиндроклеточная метаплазия пищевода, дисплазия пищевода, гастро-эзофагеальный рефлюкс, ГЭРБ, субтотальная эзофагэктомия, антирефлюксные операции.

The actuality of Barrett esophagus is increasing that can be explained by the sharp increase of the adenocarcinoma of the esophago-gastric junction in the majority of western counties. The probability of the development of the adenocarcinoma of the EG-Junction is very high and BE is considered as the predisposing disease for this dismal entity. The dysplastic changes in the esophageal mucosa are considered to be the steps of tumorigenesis. The progression from low grade to high grade dysplasia can progress in 29 month on average though future transformation in esophageal cancer can occur twice earlier - in 14 month. The risk of the development of AC in the BE is 30-125 times higher than in the population. At present in the clinical practice minimally invasive antireflux surgical procedures are the method of choice in the treatment of GE reflux disease (GERD). This is true until the diagnosis of high grade dysplasia or malignant transformation is made. About 30-40% of pts with high grade dysplasia at the time of diagnosis have early stage or invasive adenocarcinoma. That is the main reason for the performance of the multilocal biopsy not only for morphological but for cytometric and genetic investigations. The majority of clinicians judge high grade dysplasia as the indication for the subtotal esophagectomy.

Key words: Barrett esophagus, goblet cell esophageal metaplasia, esophageal dysplasia, gastro-esophageal reflux disease, GERD, subtotal esophagectomy, antireflux procedures.

Начиная с первого описания, сделанного в 1950 году английским хирургом Норманном Рупертом Барреттом [1], заболевание, известное в гастроэнтерологии и онкологии как «Пищевод Барретта» (ПБ), остается наиболее противоречивой и малоизученной патологией ЖКТ, объединяющей несколько различных подгрупп.

Сам Н. Барретт был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пище-

водного 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) [2] 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 году [3]. Однако, несмотря на это, с тех пор цилиндроклеточная метаплазия слизистой пищевода, сопровождающаяся изъязвлением или стриктурой, носит название «Пищевод Барретта».

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 гастро-эзофагеального рефлюкса (при гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ) [4–6].

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 [7–9]. 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. Это также обусловлено достаточно длительным периодом трансформации 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 в сторону активной хирургической тактика на всех этапах лечения – как при коррекции желудочно-пищеводного рефлюкса, так и позднее, в случае развития дисплазии [10].

Определение

При установлении диагноза «Пищевод Барретта» клиницист основывается на эндоскопической картины, с выявлением локальных очагов гиперемии или «языков пламени» на фоне бледно-розовой слизистой пищевода, распространяющейся на 3 см выше зоны пищеводно-желудочного перехода. Однако такое определение является, с одной стороны, достаточно неопределенным, а с другой стороны, недостаточно точным, т. к. позволяет принять за ПБ и зону обычного воспаления на фоне рефлюкс-эзофагита. Также не является константной расположение переходной плоскоклеточно-цилиндроклеточной 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 [11].

Поэтому в настоящее время общепризнанным и объективным критерием ПБ является морфологическая верификация диагноза. В клинической практике широко используется классификация, предложенная в 1976 году А. Paull [12]. Согласно этой классификации выделяется три морфологических подтипа ПБ:

- кардиальный тип, имеющий фовеолярную поверхность с наличием муцинпродуцирующих клеток;
- фундальный тип, несущий помимо муцинпродуцирующих также специфические для желудочного эпителия главные и париетальные клетки;
- Наиболее интересный цилиндроклеточный тип, несущий муцинпродуцирующие цилиндрические клетки, образующие villous складки, с включением бокало-

видных 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 [13, 14], то последний тип является наиболее значимым, т. к. 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 Hayward, согласно которому у здоровых людей также может встречаться кардиальный тип эпителия, распространяющийся на 2 см выше Z-линии. 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) [16–19]. 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 цилиндроклеточный эпителий без кишечной метаплазии и цилиндроклеточный эпителий с кишечной метаплазией (бокаловидные клетки) [20, 21].

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 пищевода, независимо от протяженности зоны метаплазии (короткая или длинная) является стигмой возможного развития дисплазии и последующей малигнизации [22, 23]. В связи с этим наличие бокаловидных клеток в слизистой, а не фундальный или кардиальный тип эпителия, многие авторы предлагают рассматривать как истинный пищевод Барретта.

Протяженность цилиндроклеточной метаплазии также достаточно высоко коррелирует с наличием бокаловидных клеток. По данным Spechler S.J. и соавторов (1996) при протяженности свыше 5 см в 100% случаев встречаются бокаловидные клетки. Протяженность сегмента ПБ также достаточно прямо коррелирует с частотой развития аденокарциномы [24, 25].

Этиология

Наиболее значимым фактором в развитии ЦКМ в пищеводе является рефлюкс. У 6–12% пациентов, страдающих гастро-эзофагеальным рефлюксом, в перспективе развивается ПБ, а сам ПБ рассматривается как конечная стадия эволюции ГЭРБ [26]. Согласно данным общенационального популяционного контролируемого исследования, проведенного в Швеции [27], была показана корреляционная зависимость между частотой, продолжительностью и выраженностью гастро-эзофагеального рефлюкса, 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 [28]. 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. Согласно экспериментальным работам желудочный рефлюкс индуцирует ЦКМ без появления бокаловидных клеток. В экспериментальной модели Bremner C.G. et al. (1997) [29] показал, 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 от кислого желудочного рефлюкса, тогда как мета- и дисплазия появляется лишь на фоне дуодено-гастро-эзофагеального рефлюкса, что определяет последующее развитие аденокарциномы [30, 31]. Согласно данным Gillen P. (1988) [32], при кислой реакции рефлюктанта метаплазия дистальной трети пищевода характеризуется обычно наличием эпителия типа кардиального или фундального, тогда как при превалировании щелочного дуоденального содержимого 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 эзофаго-еюноанастомоза при наличии рефлюкса дуоденального секрета в пищевод [33, 34] либо даже после субтотальных резекций пищевода с формированием эзофаго-гастроанастомоза на шее [35].

В целом источник происхождения цилиндроклеточной метаплазии в пищеводе до конца не ясен и является энигмой этого заболевания, т. к. структуры метаплазированного эпителия включают специализированные клетки слизистой желудка, такие как главные, париетальные и клетки Паннетта, которые могут секретировать специфические гастро-интестинальные 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 желудка.

Эпидемиология

При проведении популяционного анализа несколькими авторами было показано, что случаи клинически симптоматического течения ПБ значительно уступают асимптоматическому течению заболевания, когда появление мета- и даже дисплазии протекает субклинически. Согласно данным Cameron AJ et al. (1997) [36] клинически частота выявления ПБ составляет 22,6 на 100 тыс. населения, тогда как при аутопсии этот показатель значительно выше – 376 на 100 тысяч. 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 отрыж-

ки и изжоги в настоящее время, в условиях широкой доступности антацидов, приводят к бесконтрольному 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 [37].

Согласно данным популяционного анализа от 15 до 30% населения страдают гастро-эзофагеальным рефлюксом. С течением времени у 5–10% может развиваться метаплазия эпителия в дистальном отделе пищевода. Таким образом, от 2 до 3% населения, преимущественно Западных стран, страдают от этой патологии. Актуальность этой цифры становится более очевидной, если учесть рост аденокарциномы пищевода в Западном полушарии, основным фоновым заболеванием для которой является Пищевод Барретта.

В среднем от 8 до 12% пациентов с симптомами рефлюкса, 44% пациентов со стриктурой пищевода, 37% со склеродермией имеют эндоскопическую и морфологическую картину ПБ [38, 39].

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 гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) – рефлюкс с развитием изжоги, дискомфортом за грудной после еды и натошак, а также возможным развитием дисфагии. 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. 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 незамедлительно 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% будет стриктура, у 40% будет изъязвление, а у 10–12% в последующем развивается аденокарцинома [40–42]. При этом наличие стриктуры в области ПБ является достаточно важным маркером возможного развития аденокарциномы [43]. 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%.

С учетом эпидемиологических данных о росте частоты аденокарциномы зоны кардио-эзофагеального перехода и практических подходов многих крупных центров пищеводной хирургии, прежде всего из США [44], в новой редакции классификации 2010 года произошли кардинальные перемены: опухоли, локализованные в области ПЖП с распространением на желудок в пределах 5 см, рассматриваются как рак пищевода [45]. Данный вопрос является предметом острых дискуссий. Этот принципиальный спор о хирургическом доступе и объеме необходимой и достаточной резекции пищевода и лимфодиссекции не полностью разрешен и в данной классификации. Возможно, ответ будет получен в будущем, при проспективном наборе материала и проведении сравнительных исследований с ретроспективными базами данных.

Обследование.

Рентгенологический метод

На первом этапе обследования пациентов с подозрением на ПБ всем выполняется полипозиционное рентгенологическое исследование. Основными признаками развития ПБ является картина выраженного пищеводного рефлюкса в сочетании с грыжей ПОД, высокими и протяженными стриктурами пищевода, а также наличием его изъязвления [46]. Для увеличения разрешающей способности метода требуется выполнение двойного контрастирования пищевода с детальным исследованием структуры слизистой в дистальной трети (ретикулярный характер с возможным появлением фовеолярных структур) в сочетании с навыками рентгенолога. Однако даже сочетание обеих факторов оставляют разрешающую способность метода (чувствительность и специфичность) на достаточно низком уровне.

Достаточно оригинальным и перспективным для последующего формирования групп риска является предложение Gilchrist AM et al. (1988) [47] разделять пациентов по рентгенологической картине на три подгруппы:

- с высоким риском ПБ – сочетание признаков пищеводного рефлюкса с высокими стриктурами или изъязвлением пищевода либо при ретикулярной картине слизистой 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.

Эндоскопический метод

Эндоскопическое исследование является ключевым при постановке диагноза ПБ. Тогда как остальные методы (рентген, скинтиграфия) 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, отношение зоны изменений слизистой по протяжению к пищеводно-желудочному переходу, а также проксимальная граница по отношению к резцам. При этом распространение зоны метаплазии хорошо визуализируются в виде очагов гиперемии («языки пламени») на фоне «жемчужно белого» эпителия пищевода.

Метаплазированная слизистая при ближайшем осмотре выглядит атрофичной (как при атрофическом гастрите) с визуализацией сосудов, имеющих продольное направление. В таких случаях используется методика хромоэндоскопии. Наиболее часто используется методика окраски слизистой 2% р-ром Люголя. Точность метода в диагностике очагов метаплазии составляет около 80%. Также в настоящее время широко используются другие технологии окраски слизистой при хромоэндоскопии – метиленовым синим, индигокармином, а также 1% р-ром уксусной кислоты.

Основной целью эндоскопического исследования является получение биопсийного материала. При этом морфологическое исследование направлено не только на подтверждение метаплазии слизистой пищевода, но и на выявление 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 Tytgat G.N.J. (1994) [48], биопсия берется из четырех квадрантов по окружности пищевода каждые 2 см, начиная от границы зоны метаплазии. Другие исследователи [49] 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 эндоскопия [50–52]. 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. 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 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 течении 29 месяцев, тогда как последующее развитие аденокарциномы занимает в два раза меньший интервал времени – 14 месяцев [53].

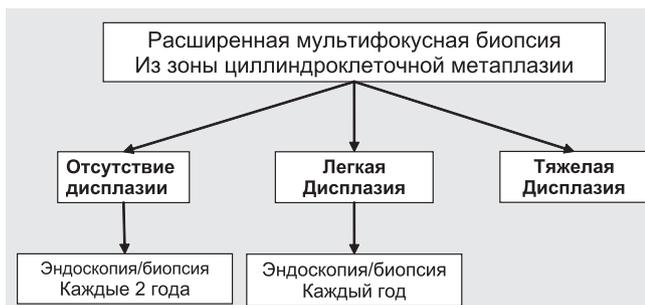


РИС. 1.
Протокол скрининга пациентов с Пищеводом Барретта (International Society for Esophageal Diseases, 1996).

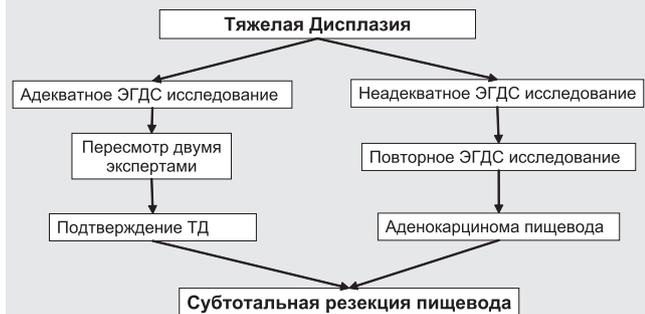


РИС. 2.
Алгоритм скрининга пациентов с Пищеводом Барретта с тяжелой дисплазией (International Society for Esophageal Diseases, 1996).

Какие признаки будут свидетельствовать о возможности развития аденокарциномы у данных пациентов? Достаточно сложным является определение интервала между контрольными эндоскопическими исследованиями. Provenzale D. et al. (1994) [54] на основании компьютерного анализа результатов выживаемости различных когорт пациентов с ПБ, основанных на рассчитываемой продолжительности жизни, а также экономической эффективности эндоскопического скрининга, показал, что при легкой–умеренной дисплазии контрольные исследования необходимо повторять каждые 2–3 года, а в группе с тяжелой дисплазией методом выбора является эзофагэктомия. В то же время у пациентов с низким риском развития рака – женщины, некурящие и непьющие пациенты – эндоскопический скрининг 1 раз в три 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 пищево-

да (ISED, 1996) [55] были сформулированы стандарты протокола эндоскопического исследования и характера оценки биопсии при ПБ и тяжелой дисплазии (рис. 1–2).

Согласно данным Peracchia A. и Bonavina L. (2002) [56] 5-летняя выживаемость пациентов при хирургическом лечении по поводу аденокарциномы пищевода на фоне Пищевода Барретта при активном выявлении в программе скрининга составляет около 96% и статистически достоверно выше, чем при хирургическом лечении пациентов, оперированных по поводу симптоматической аденокарциномы пищевода – лишь 26%.

Лечение

Основными целями лечения ПБ являются следующие:

- нивелирование и лечение пищеводного 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 – гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, то последний пункт является сугубо онкологическим, т. к. 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 гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни преобладали два основных конкурирующих направления:

- выполнение максимального подавления кислотной функции желудка путем применения препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол и др.) в сочетании с H₂-блокаторами;
- выполнение антирефлюксных вмешательств. Широкому внедрению последних способствовало бурное развитие минимально инвазивных лапароскопических методик 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 течении по крайней мере 3 часов 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 [57]. В то же время при коротком ПБ возможно проведение терапии лишь H₂-блокаторами, т. к. в этих случаях рефлюкс и сопутствующий эзофагит не столь выражены.

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 [58]. В то же время наличие этого возбудителя не связано с поражением нормальной слизистой пищевода и развитием атрофии, метаплазии или рака. Причем снижение кислотности желудочного сока, по мнению некоторых авторов, является контрафактором развития ПБ. Согласно данным Kuipers E.J. et al. (1996) [59] 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 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.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение ПБ в целом соответствует такому при ГЭРБ до того момента, как выявляется тяжелая дисплазия или рак. Выполнение антирефлюксных процедур восстанавливает функцию нижнего пищеводного сфинктера и снижает либо полностью исключает заброс желудочного и дуоденального содержимого в пищевод. Выбор метода фундопликации достаточно варьирует, в зависимости от характера 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 эзофаго-гастропластики по Коллису с фундопликацией по Ниссену. По мнению некоторых исследователей, выполнение операции Коллиса-Ниссена более патогенетически оправданно и несет лучшие результаты во всех случаях [60].

В настоящее время наиболее активно развивается минимально инвазивный хирургический подход к выполнению антирефлюксных манипуляций. Основным преимуществом выполнения подобных вмешательств является низкая частота осложнений (15–20%) 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).

Сравнение результатов хирургического лечения с медикаментозной терапией

Согласно данным различных исследователей, результаты хирургического лечения ПБ несколько превосходят результаты консервативной терапии [61–63]. 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 DeMeester и соавторов (1986) [64], фундопликация по Ниссену эффективна в 91% случаев на про-

тяжении в среднем 10 лет, тогда как при применении ИПП такой результат не описан ни в одном исследовании. Подобный вывод десятилетием позже сделал Ortiz и соавторы (1996) [65] 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) [66] в хирургической группе у 4 из 165 развилась аденокарцинома (2,4%), тогда как в контрольной группе с медикаментозной терапией аденокарцинома 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 отметить, что согласно данным McDonald и соавторов (1996) [68] (клиника Мэйо) при длительном наблюдении за больными с ПБ после выполнения фундопликации аденокарцинома развивалась в срок до 39 месяцев, 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 Nameetman и соавторов (1996) [69], 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 [70]. Поэтому некоторые исследователи настаивают на проведении широкой мультилокусной биопсии не только с морфологическим, но и с 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 (менее 5%), особенно при удалении неизмененного пищевода, а с другой, при наличии окультной

аденокарциномы, не выявленной на момент обследования, выживаемость достаточно высока и превышает 75–90% (таблица).

ТАБЛИЦА.

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

Автор	Кол-во 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%
	13	-	II стадия	70%

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, выполняемые по поводу тяжелой дисплазии, должны выполняться с учетом онкологических принципов [71–72]:

- вмешательства выполняются трансторакально,
- выполняется субтотальная резекция пищевода,
- выполняется адекватный объем лимфодиссекции (с учетом локализации в н/З пищевода достаточным является расширенная двухзональная лимфодиссекция 2F en blok).

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 процедура в связи с возрастом либо выраженной сопутствующей патологией, а во-вторых, отказом пациента от такого лечения. В этой группе ведется активный поиск альтернативных методов лечения. На сегодняшний день наиболее широко применяются различные методы абляции метаморфозированного эпителия (термическая, ультразвуковая, химическая), а также фотодинамическая терапия (ФДТ), направленные на его поражение с последующим замещением на нормальный плоский эпителий.

Заключение

На сегодняшний день ПБ является одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и онкологии. Это обусловлено резким ростом частоты заболевания, особенно у пациентов мужского пола, страдающих ожирением. Причем для эффективного лечения необходимо проводить широкий эндоскопический скрининг, особенно в группах повышенного риска (имеющих признаки хронического гастро-эзофагеального рефлюкса). По-прежнему, достаточно дискутабельной 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 кон-

тролировать 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 цитофлуориметрического и генетического анализов.

Согласно данным американской коллегии гастроэнтерологов при отсутствии дисплазии, но при наличии морфологически доказанного ПБ эндоскопические обследования должны проводиться каждые два года. В случае развития легкой дисплазии обоснованным является выполнение эндоскопического обследования каждые 12 месяцев. 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. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. Br J Surg 1950. № 38. P. 175-182.
2. Allison P.R., Johnstone A.S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. Thorax. 1953. № 8. P. 87-101.
3. Barrett N.R. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Surgery 1957. № 41. P. 881-894.
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. № 45. P. 13-32.
5. Borrie J., Goldwater L. Columnar cell-lined esophagus: Assessment of etiology and treatment. A 22 year experience. J Cardiovasc Surg. 1976. № 71. P. 1557-1561.
6. Bremner C.G. Columnar-lined oesophagus: Support for the acquired theory in a patient with adenocarcinoma. J R Coll Surg Edinb. 1975. № 20. P. 266-269.
7. Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA. 1991. № 265. P. 1287-1289.
8. 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. № 83. P. 2049-2053.
9. Hesketh P.J., Clapp R.W., Doos W.G. et al. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. Cancer. 1989. № 64. P. 526-530.
10. Peracchia A., Bancewicz J., Bonavina L. Et al. Fundoplication is an effective treatment for gastro-esophageal reflux disease. Gastroenterology Intern. 1995. № 8. P. 1-8.
11. Sharma P., Morales T.G., Sampliner R.E. Short segment Barrett's esophagus – the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. Am J Gastroenterol. 1998. № 93. P. 1033-1036.
12. Paull A., Trier J.S., Dalton M.D. et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. N Engl J Med. 1976. № 295. P. 476-480.
13. Kilgore S.P., Ormsby A.H., Gramlich T.L. The gastric cardia: fact or fiction? Am J Gastroenterology. 2000. № 95. P. 921-924.
14. Quiglet EMM. The gastroesophageal junction revision: Perspectives in GERD. World Gastroenterology News. 2000. Vol. 5. Iss. 2. P. 25-28.
15. Hayward J. The lower end of the esophagus. Thorax. 1961. № 16. P. 36-41.

16. 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.* 1998. № 19. P. 942-948.
17. Sharma P., Morales T.G., Sampliner R.E. Short segment Barrett's esophagus – the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol.* 1998. № 93. P. 1033-1036.
18. Clark G.W., Smyrk T.C., Burdiles P. et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia? *Arch Surg.* 1994. № 129. P. 609-614.
19. Hirota W., Loughney T., Lazas D. et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999. № 116. P. 277-285.
20. Spechler S.J., Goyal R.K. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* 1996. № 110. P. 614-621.
21. Stein H.J. and panel of experts: Esophageal cancer: Screening and surveillance. *Dis Esoph'9(Suppl 1).* 1996. P. 3-19.
22. 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. № 102. P. 1212-1219.
23. Schnell T.G., Sontag S.J., Chejfec G. Adenocarcinoma arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *DigDis Sci.* 1992. № 37. P. 137-143.
24. Rudolph R.E., Vaughan T.L., Storer B.E. et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med.* 2000. № 32. P. 612-620.
25. Headrick J.R., Nichols III F.C., Miller D.L., Pairolero P.C. et al. High-Grade Esophageal Dysplasia.
26. Lerut T. The prognosis of Barrett's Esophagus and its relations with Gastroesophageal Reflux Disease. *Karger.* 1997. Vol. 23. P. 98-105.
27. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England Journal of Medicine.* 1999. Vol. 340. № 11. P. 825-831.
28. Provenzale D., Kemp J.A., Arora, Wong J.B. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *AmJ Gastroenterol.* 1994. № 89. P. 670-680.
29. Bremner C.G., Bremner R.M. Barretts Esophagus in Surgery of the esophagus. *Surgical Clinics of North America.* 1997. Vol. 77. № 5. P. 1115-1138.
30. Pera M., Trastek V., Carpenter H. Et al. Influence of pancreatic and duodenal content reflux on the development of carcinoma of the distal esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1993. № 55. P. 1386-1393.
31. Miwa K., Sahara H., Segawa M. Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats. *Int J cancer.* 1996. № 67. P. 269-274.
32. Gillen P., Keeling P., Byrne P.J. et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg.* 1988. № 75. P. 540-543.
33. Meyer W., Vollmar F., Bar W. Barrett-esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy.* 1979. P. 121-126.
34. Seto Y., Kobori O. Role of reflux esophagitis and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus. *Br J Surg.* 1993. № 80. P. 467-470.
35. Rocha J., Ceconello I., Raimondi A., Felix V., Oliviero M., Sallum R., Gama-Rodrigues J. Reflux esophagitis and ectopic columnar epithelium in the esophageal stump after cervical esophago-gastroplasty: a reappraisal based on 17 years follow-up. *Diseases of the esophagus.* 2001. № 14. P. 466.
36. Cameron A.J. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997. № 26. P. 487-494.
37. Schrupp D.S. Results of esophagectomy for severe dysplasia in Barrett esophagus in Peracchia A. (eds) *Recent advances in diseases of the esophagus.* Monduzzi Editore. 1995. P. 235-241.
38. 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. *Am J Gastroenterol.* 1994. № 89. P. 989-991.
39. 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. *Am J Surg.* 1985. № 149. P. 187-193.
40. Bremner C.G. Barrett's esophagus. In DeMeester T.R., Matthews H.R. (eds): *International Trends in General Thoracic Surgery.* 1987. Vol. 3: Benign Esophageal Diseases. St. Louis, CV Mosby. P. 227-244.
41. Cameron A.J., Lomboy C.T., Pera M., Carpenter H.A. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1995. № 109. P. 1541-1546.
42. 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.* 1998. № 19. P. 942-948.
43. 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. № 28. P. 769-774.
44. Rice T.W. Rusch V.W. Apperson-Hansen.Cetal. Worldwide esophageal cancer collaboration. *DisEsophagus.* 2009. № 22. P. 1-8.
45. Ishwaran H., Blackstone E.H., Apperson-Hansen C. et al. A novel approach to cancer staging: application to esophageal cancer. *Biostatistics.* 2009. № 10. P. 603-620.
46. 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. *Am J Radiol.* 1985. № 145. P. 275-281.
47. Gilchrist A.M., Levine M.S., Carr R.F. et al. Barrett's esophagus: Diagnosis by double contrast esophagography. *Am J Radiol.* 1988. № 150. P. 97-102.
48. Tytgat G.N.J. What are the endoscopic criteria for diagnosing columnar metaplasia? In Guill R., Tytgat G.N.J., DeMeester T.R., Galmiche J.P. (eds): *The Esophageal Mucosa.* Amsterdam, Elsevier. 1994. P. 795-798.
49. Nishimaki T., Holsher A.H., Schuler M. et al. Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer.* 1991. № 68. P. 1731-1736.
50. Brand S., Poneros J.M., Bouma B.E. Optical coherence tomography in gastrointestinal tract. // *Endoscopy.* 2000. Vol. 32. № 10. P. 796-803.
51. 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.
52. Jackle S., Gladkova 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.
53. Reid B.J., Blount P.L., Ruben C.E. et al. Flow-cytometric and histologic progression to malignancy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1992. № 102. P. 1212-1219.
54. Provenzale D., Kemp J.A., Arora S. et al. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1994. № 89. P. 670-680.
55. Stein H.J. and panel of experts: Esophageal cancer: Screening and surveillance. *Dis Esoph'9 (Suppl 1).* 1996. P. 3-19.
56. Peracchia A., Bonavina L. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: current concepts and management. *EDRA-Milano.* 2002.
57. Ter R.R., Cisieł D.O. Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997. № 36. P. 549-563.
58. 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. № 58. P. 58-90.
59. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knoll E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fun-duplication. *N Engl J Med.* 1996. № 334. P. 1018-1022.
60. Chen L., Ferraro P., Taillefer R., Duranceau A. Antireflux surgery for Barrett esophagus: comparative results between Nissen and Collis-Nissen operation. *Diseases of the Esophagus.* 2001. № 14. P. 241.
61. McEntee G.P., Stuart R.C., Byrne P.J. et al. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. *Gullet.* 1991. № 1. P. 169-172.
62. Spechler S.J. and the Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group: Comparison of medical and surgical therapy complicated gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med.* 1992. № 326. P. 786-792.
63. Ortiz A., Dehard M., Parrilla P. et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long-term results of a prospective study. *Br J Surg.* 1996. № 83. P. 276-278.
64. DeMeester T.R., Bonavina L., Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease—evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 1986. № 204. P. 9-20.
65. Ortiz A., Dehard M., Parrilla P. et al. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long-term results of a prospective study. *Br J Surg.* 1996. № 83. P. 276-278.
66. Spechler S.J., 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. P. 2331-2338.
67. Ye W., Chow W.H., Lasergren, Yin L., Nyrn O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2001. № 121. P. 1286-1293.
68. 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. № 111. P. 1135-1140.
69. Hameeteman W., Tytgat G.N.J., Houthoff H.J. et al. Barrett's esophagus: Development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 1996. № 96. P. 1249-1256.
70. Spechler S.J. Barrett's Esophagus. *The New England Journal of Medicine.* 2002. Vol. 346. № 11. P. 836-842.
71. Тер-Ованесов М.Д. «Расширенная двух- и трехзональная лимфодиссекция в хирургическом лечении рака пищевода (обоснование, методология, непосредственные результаты)». Диссертация на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1999.
72. Стилиди И.С. Стратегия хирургии рака пищевода. Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. Москва. 2002.