

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 1

Моргошия Т.Ш.*¹, Коханенко Н.Ю., Тер-Ованесов М.Д.,
Сыроежин Н.А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург

Резюме. В первой части отмечено, что пищевод Барретта (ПБ) — заболевание, характеризующееся замещением многослойного плоского эпителия метапластическим столбчатым эпителием. С учетом современных представлений и накопленных данных клинических исследований Британским обществом гастроэнтерологии в 2014 г. было предложено определение ПБ, основанное только на описании метапластических изменений пищевода без учета их предракового статуса. По мнению авторов такой описательный подход позволяет не акцентировать внимание на традиционный вопрос о риске развития рака при различных типах метаплазии. Однако после установления диагноза ПБ риск развития рака должен быть определен индивидуально в соответствии с эндоскопическими, патоморфологическими и молекулярными данными. Показано, что в соответствии с рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов под ПБ подразумевают патологическое состояние, при котором часть нормального плоского эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода замещена метапластическим цилиндрическим эпителием, который достоверно определяется при эндоскопическом исследовании (то есть размером более 1 см) выше пищеводно-желудочного перехода и морфологически верифицирован. Из этого определения следует, что эндоскопическое и гистологические исследования лежат в основе правильной диагностики этого патологического состояния, а последующее сопоставление эндоскопических и гистологических данных позволяет определить степень изменения в слизистой оболочке и риск развития аденокарциномы пищевода и, как следствие, тактику лечения и ведения пациентов.

Ключевые слова: пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома пищевода, эндоскопия, лечение дисплазии, хирургическое лечение.

Введение

С момента описания пищевода Барретта (ПБ) были достигнуты значительные успехи в понимании биологии и патологии этого заболевания, факторов риска и прогрессирования рака пищевода, а также усовершенствованы эндоскопические методы визуализации для идентификации дисплазии в пределах данной нозологии. В настоящее время также происходит эволюция взглядов на проблему ПБ с появлением новой информации в области эмбриологии, генетики, биохимии, клинической медицины и эпидемиологии. С учетом современных представлений и накопленных данных клинических исследований Британским обществом гастроэнтерологии в 2014 г. предложено определение ПБ, основанное только на описании метапластических изменений пищевода без учета их предракового статуса [1]. По мнению авторов, такой описательный подход позволяет не акцентировать внимание на традиционный вопрос о риске развития рака при различных типах метаплазии. Однако после

ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: MODERN VIEWS. PART 1

Morgoshiia T.Sh.*¹, Kohanenko N.Yu., Ter-Ovanesov M.D., Syroezhin N.A.
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Abstract. In the first part, it was noted that Barrett's esophagus (PB) is a disease characterized by the replacement of a multilayer squamous epithelium with a metaplastic columnar epithelium. Taking into account modern ideas and accumulated clinical research data, the British Society of Gastroenterology in 2014 proposed a definition of Barrett's esophagus based only on the description of metaplastic changes in the esophagus without taking into account their precancerous status. According to the authors, such a descriptive approach makes it possible not to focus on the traditional question of the risk of developing cancer in various types of metaplasia. However, after the diagnosis of Barrett's esophagus, the risk of developing cancer should be determined individually in accordance with endoscopic, pathomorphological and molecular data. It is shown that, in accordance with the recommendations of the British Society of Gastroenterologists, Barrett's esophagus refers to a pathological condition in which part of the normal flat epithelium of the mucosa of the distal esophagus is replaced by a metaplastic cylindrical epithelium, which is reliably determined by endoscopic examination (that is, larger than 1 cm) above the esophageal-gastric junction and morphologically verified. It follows from this definition that endoscopic and histological studies are the basis for the correct diagnosis of this pathological condition, and subsequent comparison of endoscopic and histological data allows us to determine the degree of changes in the mucous membrane and the risk of esophageal adenocarcinoma and, as a consequence, the tactics of treatment and management of patients.

Keywords: Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease, esophageal adenocarcinoma, endoscopy, dysplasia treatment, surgical treatment.

установления диагноза ПБ риск развития рака должен быть определен индивидуально в соответствии с эндоскопическими, патоморфологическими и молекулярными данными. В соответствии с рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов под ПБ подразумевают патологическое состояние, при котором часть нормального плоского эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода замещена метапластическим цилиндрическим эпителием, который достоверно определяется при эндоскопическом исследовании (то есть размером более 1 см) выше пищеводно-желудочного перехода и морфологически верифицирован. Из этого определения следует, что эндоскопическое и гистологические исследования лежат в основе правильной диагностики этого патологического состояния, а последующее сопоставление эндоскопических и гистологических данных позволяет определить степень изменения в слизистой оболочке и риск развития аденокарциномы пищевода и, как следствие, тактику лечения и ведения пациентов.

* e-mail: temom1972@mail.ru

Несмотря на высокую смертность и заболеваемость, связанные с хирургической резекцией, эзофагэктомия была в свое время признана в лечении «золотым стандартом» для ПБ с тяжелой дисплазией эпителия, что связано с высоким риском развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта — облигатный предрак пищевода [2–4]. Несомненно, актуальность своевременной диагностики и эффективного лечения ПБ обусловлена его связью с повышенным риском развития эзофагеальной аденокарциномы. В наши дни это патологическое состояние рассматривается как предраковое. Эта патология впервые была описана английским хирургом Н.Р. Барреттом в 1950 г. (Рис. 1) [5]. Теперь заболевание известно в клинической медицине как «ПБ». Оно является наиболее сложной и дискуссионной нозологией пищеварительного тракта, которое включает несколько разнообразных подгрупп.

Вначале Н.Р. Барретт был уверен, что изученное им состояние является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) с транслокацией проксимальной части желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с укорочением и изъязвлением нижней трети пищевода. Лишь спустя короткое время П.Р. Аллисон и А.С. Джонстон [6] показали, что обнаруженный Н. Барреттом тубулированный желудок, на самом деле — пищевод с цилиндрической метаплазией эпителия (ЦКМ) и образованием пептических язв («Язвы Барретта» — «Barrett ulcers»). Барретт согласился с этой концепцией лишь в 1957 г. [7]. Несмотря на это, с тех пор ЦКМ слизистой пищевода, сопровождающаяся изъязвлением слизистой или стриктурой, называется «ПБ». В настоящее время остается дискуссионным вопрос: является ли ПБ врожденным заболеванием или приобретенной патологией, как результат длительно протекающего и тяжелого гастро-эзофагеального рефлюкса (при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — ГЭРБ) [8–10].

Не секрет, что в последние годы интерес к ПБ возрастает. Это обусловлено увеличением частоты аденокарциномы зоны пищевода-желудочного перехода в целом и частоты рака пищевода в частности [11–13]. Такие изменения в эпидемиологии вызывают смещение акцентов в данном вопросе в сторону определения риска развития рака на фоне ПБ, т. е. исследования клинических, морфологических и генетических факторов возможной злокачественной трансформации. При этом накопленный клинический опыт в настоящее время переносит приоритеты в лечении от консервативной терапии, с длительным использованием антацидных и антисекреторных препаратов в сторону активной хирургической тактики на всех этапах лечения — как при коррекции желудочно-пищеводного рефлюкса, так и позднее, в случае развития дисплазии эпителия [14]. Хорошо известно, что при установлении диагноза «ПБ» клиницист, как правило, основывается на эндоскопической картине, с выявлением местных очагов гиперемии или «языков пламени» на фоне



Рис. 1. Норман Барретт (Norman Barrett, 1903–1979).

бледно-розовой слизистой оболочки пищевода, распространяющейся более чем на 3 см выше зоны пищевода-желудочного перехода. Однако такая трактовка является достаточно неопределенной, а с другой стороны, на наш взгляд, недостаточно точной, т. к. позволяет принять за ПБ и участок обычного воспаления на фоне рефлюкс-эзофагита. Также не является абсолютным расположение переходной плоскоклеточно-цилиндрической зоны (Linea serrata или Z-линия) относительно интактной слизистой пищевода, что также вносит дополнительные сложности, особенно с учетом стандартизации термина «короткий ПБ», используемого в последние годы при исследованиях истинного рака кардиального отдела желудка [15]. Поэтому на сегодняшний день бесспорным и объективным критерием ПБ является морфологическая верификация диагноза. Отметим, что в клинической практике для удобства широко используется классификация, предложенная в 1976 году А. Pauli [16]. Согласно этой классификации выделяют три морфологических подтипа ПБ:

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

Первые два типа можно трактовать как варианты нормы, особенно кардиальный тип, наличие которого доказано у новорожденных пациентов. Последний тип является наиболее важным, потому, что именно он является предшественником при развитии дисплазии и рака пищевода. При этом наличие бокаловидных клеток является значимым признаком развития кишечной метаплазии.

Следует подчеркнуть, что значимым фактором является протяженность участка ПБ. В настоящее время разделяют ПБ на короткий — до 3 см и длинный — свыше 3 см. Такая градация обусловлена определением Hayward, согласно которому у здоровых людей также может встречаться кардиальный тип эпителия слизистой, распространяющийся на 2 см выше «зубчатой линии». Длительное время общепринятым в клинической практике было следующее определение ПБ: это патологическое состояние, при котором часть плоского эпителия слизистой оболочки дистальных отделов пищевода замещена метапластическим цилиндрическим эпителием. Сегмент цилиндрической метаплазии должен определяться при эндоскопическом исследовании, находиться выше зоны пищевода-желудочного перехода или соединения (Z-линии) и подтверждаться морфологически путем обнаружения кишечной метаплазии (Рис. 2). Позже было выявлено, что клиническое значение приобретает короткий сегмент ПБ, содержащий бокаловидные клетки и являющийся источником появления карциномы в пищевода-желудочном переходе (истинный рак кардиального отдела желудка или II тип по классификации J.R. Siewert) [17–20]. Исходя из этого в современной литературе наличие сегмента желудочного эпителия более 3 см независимо от наличия или отсутствия бокаловидных клеток носит название ПБ, тогда как короткий участок (<3 см) разделяется на цилиндрический эпителий без кишечной метаплазии и цилиндрический эпителий с кишечной метаплазией (с присутствием бокаловидных клеток).

Следует особо отметить, что патогномичным признаком ПБ является выявление при гистологическом исследовании бокаловидных клеток с кислым муцином, окрашивающихся красителем Alcian blue при pH 2,5. Наличие таких клеток в слизистой оболочке пищевода, независимо от протяженности зоны метаплазии (короткая или длинная) является важным признаком возможного развития дисплазии и последующей малигнизации [21; 22]. В связи с этим наличие бокаловидных клеток в слизистой оболочке, а не фундальный или кардиальный тип эпителия, многие исследователи предлагают рассматривать как истинный ПБ. Протяженность ЦКМ также достаточно высоко взаимосвязано с наличием бокаловидных клеток. Наиболее весомым фактором в развитии метаплазии в пищеводе является рефлюкс-эзофагит. У 6–12% пациентов, страдающих гастро-эзофагеальным рефлюксом, со временем образуется ПБ, а данная патология рассматривается как конечная стадия эволюции ГЭРБ [23]. По данным общенационального популяционного контролируемого исследования, проведенного в Швеции [24], была показана взаимосвязь между частотой, продолжительностью и выраженностью гастро-эзофагеального рефлюкса, с частотой развития ПБ и аденокарциномы пищевода. Эта соотношение было незначительным при аденокарциноме кардии и отсутствовала при плоскоклеточном раке пищевода.



Рис. 2. Слизистая пищевода-желудочного перехода при ПБ.

Считается, что риск развития аденокарциномы на фоне ПБ в 30–125 раз выше, чем в популяции [25]. Как уже отмечалось выше, одной из ключевых моментов развития метаплазии в ПБ является появление бокаловидных клеток. Механизм образования бокаловидных клеток среди цилиндрического эпителия долгое время был неясен и дискутабелен. Известно, что заброс из желудка индуцирует ЦКМ эпителия без появления бокаловидных клеток. В экспериментальной модели Bremner C.G. et al. (1997) [26] показали, что в структуре метаплазированного эпителия бокаловидные клетки появляются только при добавлении в содержимое рефлюкса дуоденального сока. Эти данные легли в основу предположения, подтвержденного позднее, согласно которому ЦКМ является компенсаторным механизмом, направленным на защиту слизистой от кислого содержимого желудка, тогда как мета- и дисплазия появляется лишь на фоне дуодено-гастро-эзофагеального рефлюкса, что определяет последующее развитие злокачественной опухоли. Согласно данным Gillen P. (1988) [27] при кислой реакции сока метаплазия дистальной трети пищевода характеризуется обычно присутствием эпителия кардиального или фундального типа, тогда как при забросе в пищевод дуоденального содержимого преобладают изменения по типу кишечной метаплазии с появлением очагов дисплазии. Необходимо отметить, что эти данные косвенно подтверждаются развитием ПБ с появлением бокаловидных клеток у пациентов после гастрэктомии с формированием эзофаго-еюноанастомоза при наличии заброса дуоденального секрета в пищевод [28; 29], либо даже после субтотальных резекций пищевода с формированием эзофаго-гастроанастомоза на шее [30].

Согласно данным Camerona A.J. et al. (1997) [31] клинически частота обнаружения ПБ составляет 22,6 на 100 тыс. населения, тогда как при аутопсии этот показатель значительно выше — 376 на 100 тысяч. Именно этот факт позволяет подчеркнуть то, что большинство пациентов не отмечают симптомов рефлюкса, а, следовательно, и не обращаются к врачам за медицинской помощью. С другой стороны, незначительные проявления рефлюкс-эзофагита в виде отрыжки и изжоги в современных условиях при широкой доступности антацидов, приводят к неконтрольному и бессистемному самолечению.

В результате при установлении диагноза заболевание часто находится в далеко зашедшей стадии, с развитием тяжелой дисплазии и даже пре- или инвазивной аденокарциномы [32].

В последнее десятилетие эпидемиологические исследования отмечают закономерное увеличение частоты рака проксимального отдела желудка с переходом на пищевод [33]. В странах Западной Европы и США все чаще при раке пищевода определяется аденокарцинома. Отметим, что в США за последние 35 лет частота аденокарциномы пищевода увеличилась почти на 300% [34].

В нашей стране рост аденокарциномы пищевода не столь выражен: в 7–20% случаев рака пищевода имеются морфологические признаки аденокарциномы [35]. Прогноз заболевания после постановки диагноза аденокарциномы неблагоприятный: 5-летняя выживаемость не превышает 10–20%, а совершенствование методик лечения мало влияет на улучшение этих показателей [36].

Следует сделать ремарку, что на сегодняшний день ПБ является наиболее острой проблемой Западного полушария, тогда как на Востоке эта патология встречается редко.

Симптомы ПБ в целом напоминают признаки ГЭРБ — заброс с развитием изжоги, дискомфортом за грудиной после еды и натошак, а также возможным развитием дисфагии. Однако присутствуют и некоторые отличия. В основном это связано с тем, что перестройка эпителия пищевода является защитной функцией. Поэтому у большинства больных с ПБ изжога носит невыраженный характер, а иногда отсутствует. Это связано с низкой чувствительностью метаплазированного эпителия к действию кислого содержимого. Однако при сборе анамнеза пациенты могут отметить, что изжога и дискомфорт за грудиной были выраженными, однако со временем практически исчезли. Подобное развитие «мнимого благополучия» является весомым аргументом в пользу незамедлительного обследования.

Частота сочетания ПБ и стриктур пищевода составляет от 30 до 80%. Следует подчеркнуть, что сочетание рентгенологических признаков пищевода рефлюкса с наличием стриктуры в средней трети пищевода практически всегда трактуется в пользу развития ПБ. Из каждой ста пациентов с ПБ и протяженностью поражения более 3 см у 60% будет выявлена стриктура, а у 40% будет изъязвление, также у 10–12% в последующем обнаружится железистый рак [37–39]. При этом наличие стриктуры в области ПБ является достаточно важным признаком возможного развития аденокарциномы [40]. Следует учитывать, что в настоящее время рост частоты аденокарциномы проксимального отдела желудка и дистального участка пищевода превышает показатели заболеваемости любой другой злокачественной опухолью.

На начальном этапе обследования пациентов с подозрением на ПБ выполняется полипозиционное рентгенологическое исследование (Рис. 3). Основными признаками развития ПБ является картина выраженного



Рис. 3. Рентгенограмма при ПБ (дефект наполнения пищевода, или экзофит указан стрелкой).

рефлюкс-эзофагита в сочетании с грыжей ПОД, высокими и протяженными стриктурами пищевода, а также наличием его изъязвления [41]. Часто для увеличения разрешающей способности данного метода выполняется двойное контрастирование пищевода с детальным исследованием структуры слизистой оболочки в дистальной трети (ретикулярный характер с возможным появлением фовеолярных структур) в сочетании с навыками и опытом рентгенолога.

Эндоскопический метод является основным и наиболее информативным при постановке диагноза ПБ. Такие инструментальные методы, как рентгенография и сцинтиграфия могут лишь предположить этот диагноз, эндоскопический метод позволяет с высокой степенью вероятности установить его (следует сделать ремарку, что окончательный диагноз ПБ устанавливается при морфологической верификации). Как известно, при эндоскопии определяется протяженность изменения слизистой оболочки, ее отношение к пищеводно-желудочному переходу. При этом распространение участка метаплазии адекватно определяется в виде очагов гиперемии («языки пламени») на фоне «жемчужно-белого» эпителия слизистой пищевода.

Важно отметить, что метаплазированная слизистая при ближайшем осмотре выглядит как при атрофическом гастрите, сосуды имеют продольное направление. В таких случаях применяется методика хромоэндоскопии с окраской слизистой 2% р-ром Люголя. Точность методики в диагностике очагов метаплазии составляет около 80%. Также в наши дни широко используются другие технологии окраски слизистой при хромоэндоскопии — метиленовым синим, индигокармином, а также 1% раствором уксусной кислоты. Основной целью эндоскопического исследования является получение биопсийного материала для морфологического исследования, которое направлено не только на подтверждение метаплазии слизистой пищевода, но и на выявление дисплазии и (или)

фокусов аденокарциномы. Отмечено, что аденокарцинома, развивающаяся на фоне пищевода Барретта, наиболее часто характеризуется эндофитным более агрессивным ростом, что затрудняет визуальную диагностику и часто требует применения специфической методики взятия биопсии. Согласно методу, предложенному G.N.J. Tytgat (1994) [42], биопсия производится из четырех квадрантов по окружности пищевода каждые 2 см, начиная от границы зоны метаплазии. Некоторые авторы [43] указывают, что обязательным является биопсия выше визуально определяемой границы метаплазии, так как именно там наиболее часто локализуются очаги дисплазии и фокусы злокачественных клеток.

В последние годы в диагностике и скрининге ПБ часто используются современные эндоскопические методики: эндоскопическое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) и магнифицирующая эндоскопия [44]. 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 отмечают высокую разрешающую способность метода в дифференциальной диагностике ПБ и аденокарциномы пищевода, а также при проведении мониторинга восстановления слизистой пищевода после выполнения термической абляции очагов ПБ.

На сегодняшний день считается, что риск развития аденокарциномы на фоне ПБ является значимым, а это заболевание рассматривается как облигатный предрак. Однако появлению рака 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 месяцев, тогда как последующее развитие аденокарциномы занимает в два раза меньший интервал времени — 14 месяцев [45].

В клинической практике достаточно сложным является определение у таких пациентов промежутка между контрольными эндоскопическими исследованиями. На основании компьютерного анализа результатов выживаемости пациентов с ПБ, основанных на рассчитываемой продолжительности жизни, а также экономической эффективности эндоскопического скрининга, показано, что при легкой и умеренной дисплазии контрольные исследования необходимо повторять каждые 2–3 года, а в группе больных с тяжелой дисплазией методом выбора является эзофагэктомия [46]. При этом 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 рака — мужчины-

курильщики — ежегодный эндоскопический скрининг с множественной биопсией является обоснованным.

5-летняя выживаемость пациентов при адекватном хирургическом лечении по поводу аденокарциномы пищевода на фоне ПБ (при скрининге и активном выявлении) составляет около 96% и статистически достоверно выше, чем при хирургическом лечении больных, оперированных по поводу симптоматической аденокарциномы пищевода (26%) [47].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.
2. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE et al. Surgical volume and operational mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2117-2127.
3. Konda VJ, Ross as, Ferguson MK, et al. Is the risk of developing concomitant invasive esophageal cancer overestimated in highly dispersed Barrett's esophageal dysplasia? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 159-164.
4. Faith m, Stein HJ, and sivert Jr. Picture of the lymphogenic spread of of Barrett's cancer. *World J Surg*. 2003;27: 1052-1057.
5. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis'. *Br J Surg*. 1950; 38: 175-182.
6. Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax*. 1953; 8: 87-101.
7. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957; 41: 881-894.
8. Kandel P, Wallace MB. The Role of Adjunct Imaging in Endoscopic Detection of Dysplasia in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017; 27: 423-446. doi: 10.1016/j.giec.2017.02.007.
9. Naveed M, Dunbar KB. Endoscopic imaging of Barrett's esophagus. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 259-266. doi: 10.4253/wjge.v8.i5.259.
10. Phoa KN, et al. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia. *The Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(12): 1209-1217. doi: 10.1001/jama.2014.2511.
11. Melhado R, Alderson D, Tucker O. The Changing Face of Esophageal Cancer. *Cancers*. 2010; 2: 1379-1404.
12. Heberle CR, Omidvari AH, Ali A, Kroep S, Kong CY, Inadomi JM, Rubenstein JH, Tramontano AC, Dowling EC, Hazelton WD, Luebeck EG, Lansdorp-Vogelaar I, Hur C. Cost Effectiveness of Screening Patients With Gastroesophageal Reflux Disease for Barrett's Esophagus With a Minimally Invasive Cell Sampling Device. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 1397-1404.e7. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.017.
13. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016; 111(1): 30-50. doi: 10.1038/ajg.2015.322.
14. Fock KM, Poh CH. Gastroesophageal reflux disease. *J. Gastroenterol*. 2010; 45(8): 808-815. doi: 10.1007/s00535-010-0274-9.
15. Gora MJ, et al. Tethered capsule endomicroscopy for microscopic imaging of the esophagus, stomach, and duodenum without sedation in humans (with video). *Gastrointest Endosc*. 2018; 88: 830-840.
16. Paull A, Trier JS, Dalton MD, et al. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976; 295: 476-480.
17. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL. The gastric cardia: fact or fiction? *Am J Gastroenterology*. 2000; 95: 921-924.
18. Quiglet EMM. The gastroesophageal junction revision: Perspectives in GERD. *World Gastroenterology News*. 2000; 5(2): 25-28.
19. Hayward J. The lower end of the esophagus. *Thorax*. 1961;16: 36-41.
20. Hamilton SR, Smith RRL, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol*. 1998; 19: 942-948.

21. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus — the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 1033-1036.
22. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinoma of the cardia? *Arch Surg.* 1994; 129: 609-614.
23. 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: 277-285.
24. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology.* 1996; 110: 614-621.
25. Stein HJ. and panel of experts: Esophageal cancer: Screening and surveillance. *Dis Esoph'9.* 1996; 1: 3-19.
26. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, et al. Flow cytometric and histologic progression to malignancy in Barrett's esophagus prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1212-1219.
27. Schnell TG, Sontag SJ, Chefec G. Adenocarcinoma arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *DigDis Sci.* 1992; 37: 137-143.
28. Duits LC, et al. Abiomarker panel predicts progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus.* 2019; 32. doi: 10.1093/dote/doy102.
29. Konda VJA, Souza RF. Biomarkers of Barrett's Esophagus: From the Laboratory to Clinical Practice. *DigDis Sci.* 2018; 63: 2070-2080. doi: 10.1007/s10620-018-5088-2.
30. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900-1920.
31. 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; 340(11): 825-831.
32. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA. Offerhaus Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut.* 2015; 64(5): 700-706. doi:10.1136/gutjnl-2014-307278.
33. Тер-Ованесов М.Д. Факторы прогноза хирургического лечения рака проксимального отдела желудка. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 52 с. [Ter-Ovanosov M.D. Faktory prognoza hirurgicheskogo lecheniya raka proksimal'nogo otdela zheludka. Avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk. M., 2007. 52 s. (In Russ).]
34. Spechler S, Sharma P, Souza R, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 2011; 140: 1084-1091.
35. ASGE Technology Committee. Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, Aslanian HR, Enestvedt BK, Komanduri S, Manfredi M, Navaneethan U, Maple JT, Pannala R, Parsi MA, Smith ZL, Sullivan SA, Banerjee S. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83: 684-98.e7. doi: 10.1016/j.gie.2016.01.007.
36. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1375-1383. doi:10.1056/NEJMoa1103042.
37. Bremner CG. Barrett's esophagus. In DeMeester TR, Matthews HR. (eds): *International Trends in General Thoracic Surgery.* 1987; 3: 227-244.
38. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, Carpenter HA. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1541-1546.
39. Hamilton SR, Smith RRL, Cameron JL. Prevalence and characteristics of Barrett esophagus in patients with adenocarcinoma of the esophagus or esophagogastric junction. *Hum Pathol.* 1998; 19: 942-948.
40. Spechler SJ, Sperber H, Doos WG, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in patients with chronic peptic esophageal strictures. *Dig Dis Sci.* 1983; 28: 769-774.
41. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(5): 804-820.
42. Tytgat GNJ, et al. What are the endoscopic criteria for diagnosing columnar metaplasia? *The Esophageal Mucosa.* Amsterdam. Elsevier. 1994: 795-798.
43. Phoa KN, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut.* 2016; 65(4): 555-562. doi:10.1136/gutjnl-2015-309298.
44. Weusten B, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017; 49(2): 191-198. doi:10.1055/s-0042-122140.
45. Barret M, Belghazi K, Weusten BL, Bergman JJ, Pouw RE. Single-session endoscopic resection and focal radiofrequency ablation for short-segment Barrett's esophagus with early neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2016; 84(1): 29-36. doi:10.1016/j.gie.2015.12.034.
46. di Pietro M., Fitzgerald R. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut.* 2017; 67(2): 392-393.
47. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(1): 30-50.