

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*на правах рукописи*

Хабарова Екатерина Владимировна

**Оптимизация хирургического лечения больных с пищеводом Барретта**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Пучков Константин Викторович

Рязань – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Введение.....	11
1.2 Патогенез пищевода Барретта.....	12
1.3 Диагностика пищевода Барретта .....	15
1.4 Скрининг пищевода Барретта .....	20
1.5 Лечение пищевода Барретта.....	21
1.5.1 Консервативная терапия.....	21
1.5.2 Антирефлюксные оперативные вмешательства .....	23
1.5.3 Эндоскопическое лечение пищевода Барретта: деструкция метаплазированной слизистой .....	32
1.5.4 Эндоскопическое лечение пищевода Барретта с дисплазией и ранней аденокарциномой пищевода .....	36
1.6 Заключение .....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1 Дизайн исследования и критерии включения больных .....	40
2.2 Клиническая характеристика пациентов .....	42
2.3 Методы предоперационного обследования больных .....	45
2.4 Методы обследования пациентов в послеоперационном периоде и оценка результатов лечения .....	54
2.5 Статистическая обработка материала .....	55
2.6 Протокол ведения пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде .....	56
2.7 Критерии оценки эффективности проведенного лечения .....	57
2.8 Анатомическое экспериментальное исследование.....	57
ГЛАВА 3. ТЕХНИКА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	62
3.1 Техника двусторонней фундопликации по Тоупе на 270 градусов .....	62
3.2 Техника пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом. .	66
3.3 Техника радиочастотной абляции слизистой пищевода .....	71

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА .....	75
4.1 Анализ патогенетической связи анамнестических данных с морфологическими особенностями пищевода Барретта .....	75
4.2 Результаты экспериментального анатомического исследования .....	78
4.3 Анализ интраоперационных особенностей и ближайших результатов антирефлюксных оперативных вмешательств при пищеводе Барретта .....	82
4.4 Анализ ближайших результатов эндоскопического лечения пищевода Барретта.....	90
4.5 Сравнительная оценка результатов лечения в группах с различной лечебной тактикой.....	94
4.6 Анализ случаев рецидивов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы .....	96
4.7 Анализ случаев рецидивов пищевода Барретта .....	100
4.8 Оценка качества жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	103
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	139

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ее осложнения по распространенности занимают одно из ведущих мест в гастроэнтерологии на сегодняшний день [17,244]. Пищевод Барретта (ПБ) является конечной стадией эволюции ГЭРБ и развивается у 10-20% пациентов с данным заболеванием и у 1,5-4% в популяции [36,83]. Актуальность своевременной диагностики и эффективного лечения ПБ обусловлена его связью с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода, превышающим средний в популяции в 30-120 раз [198].

Целью лечения больных с ПБ является купирование симптомов и снижение риска малигнизации. Клинические проявления ГЭРБ существенно снижают качество жизни пациента и трудно поддаются консервативной терапии [202]. Препаратов, способных снизить риск злокачественной трансформации метаплазированного эпителия, в настоящее время не существует [20,161]. Накопленный опыт меняет концепцию лечения от консервативной терапии в сторону активной хирургической тактики.

В подавляющем большинстве случаев гастроэзофагеальный рефлюкс развивается на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), и ее наличие служит прямой причиной развития метаплазии слизистой пищевода [197]. Патогенетическим лечением ПБ является антирефлюксная операция, предполагающая воссоздание анатомических взаимоотношений пищеводно-желудочно-диафрагмального комплекса. Оно включает устранение грыжи и формирование фундопликационной манжеты. Качество выполнения данного компонента напрямую определяет эффективность лечения и вероятность в дальнейшем рецидива ПБ. Причиной его становится сохранение рефлюкса при недостаточной функции манжетки или возобновление его при рецидиве ГПОД [74].

Результаты антирефлюксных операций не всегда удовлетворительны также в связи с тем, что при стремлении к максимальному антирефлюксному эффекту формируется манжета, функция которой избыточна [37]. Результатом является дисфагия, gas bloat syndrome. С учетом осложнений, недостаточного эффекта операций, а также высокого процента рецидивов однозначные показания для антирефлюксного оперативного вмешательства при ПБ на сегодняшний день не сформулированы [83]. Требуют дальнейшей разработки способы профилактики рецидивов и осложнений.

Удаление уже существующих очагов метаплазии производится эндоскопически с помощью абляционных методик. Показания для абляции метаплазированного эпителия при ПБ являются предметом дискуссии. [57,90,207].

Требуют анализа результаты применения метода радиочастотной абляции (РЧА), обладающего наибольшей безопасностью, у данной группы пациентов [208].

Совершенствующаяся техника антирефлюксных лапароскопических операций и изменяющийся профиль безопасности методов эндоскопического лечения ПБ диктуют необходимость комплексной оценки их результатов. В связи с этим становится актуальным вопрос о пересмотре тактики комплексного лечения пациентов с ПБ.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения ПБ за счет выбора наиболее эффективной схемы лечения и разработки способов профилактики осложнений и рецидивов заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние характера и длительности гастроэзофагеального рефлюкса на тип метаплазии при ПБ.

2. С целью профилактики развития рецидивов ГПОД и повышения эффективности патогенетического оперативного лечения ПБ разработать и внедрить безопасную методику хирургического лечения ГПОД, включающую пластику пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом.

3. Оценить эффективность и безопасность эндоскопической эрадикации метаплазированной слизистой с применением метода РЧА.

4. Дать всестороннюю оценку изменения качества жизни пациентов с ПБ с помощью шкалы GERD-HRQL после антирефлюксного оперативного лечения, эндоскопического лечения и их сочетания.

5. Провести сравнительную оценку эффективности и частоты рецидивов ПБ в группах пациентов, прошедших антирефлюксное оперативное вмешательство, РЧА очагов метаплазии слизистой пищевода изолированно и в сочетании.

### **Научная новизна**

Впервые на основе усовершенствованной техники оперативных вмешательств, в том числе с пластикой пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом, разработаны методы повышения эффективности патогенетического оперативного лечения пищевода Барретта.

Впервые дана всесторонняя сравнительная оценка результатов различных тактических схем лечения пациентов с пищеводом Барретта.

Впервые показана целесообразность и эффективность двухэтапного лечения пищевода Барретта, включающего антирефлюксные оперативные вмешательства и эндоскопическую деструкцию метаплазированной слизистой.

На основании комплексного клинико-инструментального обследования разработаны показания для каждого компонента лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Проанализирована важность и особенности трехкомпонентного

диагностического протокола для пациентов с ПБ, включающего ЭГДС с гистологической верификацией очаговых изменений слизистой пищевода, рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием, суточную рН-метрию и манометрию пищевода.

Проведен анализ показателей инструментальных исследований у пациентов с различной клинической и эндоскопической картиной.

Исследованы возможности антирефлюксных операций в предотвращении прогрессирования и лечении ПБ.

Оценена безопасность и эффективность РЧА в эрадикации метаплазии слизистой пищевода различной протяженности и гистологической структуры.

Разработан и внедрен в практику протокол ведения пациентов с ПБ, включающий диагностическую часть, двухэтапное лечение и обследование в динамике в послеоперационном периоде.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Радиочастотная абляция очагов метаплазии слизистой пищевода позволяет повысить эффективность лечения пациентов с пищеводом Барретта.
2. Антирефлюксное оперативное лечение повышает качество жизни пациентов с пищеводом Барретта и снижает частоту рецидивов.
3. Оптимальным при пищеводе Барретта является двухэтапное хирургическое лечение (антирефлюксная операция + эндоскопическая деструкция метаплазированной слизистой) в сочетании с медикаментозной терапией.

### **Достоверность научных положений и выводов**

Достоверность результатов исследования определяется использованием адекватных научных методов исследования; анализом широкого спектра отечественной и зарубежной научной литературы и нормативных правовых актов

на предметном и междисциплинарном уровне; обширным объемом полученной эмпирической информации; обоснованностью выводов, полученных на основании анализа результатов исследования.

Научные результаты исследования внедрены в практическую работу Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» и Швейцарской университетской клиники (Москва).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от стадии постановки целей и задач, их теоретической и практической реализации, до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах на Всероссийских и международных конференциях.

Автор исследования самостоятельно выполнила сбор всех материалов, принимала участие в проведении оперативных вмешательств, осуществляла оценку результатов лечения в динамике, формировала базу данных и проводила дальнейший ее анализ результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

### **Реализация результатов работы**

Основные результаты диссертационной работы используются в практической работе Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», Швейцарской Университетской Клиники (Москва) и внедрены в учебный процесс кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Получен патент на изобретение № 2018142366 от 30.11.2018 «Способ профилактики повреждения сердца и перикарда при лапароскопической пластике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом».

## **Апробация работы**

Основные положения работы доложены на:

- Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в хирургии и урологии» (Санкт-Петербург, 2019);
- XXII съезде Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2019);
- 41st Annual European Hernia Society congress 2019 (Гамбург, Германия, 2019);
- IV Всероссийском съезде герниологов «Актуальные вопросы герниологии 2019» (Москва, 2019);
- Всероссийском конгрессе с международным участием «Междисциплинарный подход к актуальным проблемам плановой и экстренной абдоминальной хирургии» (Москва, 2019).

## **Публикации по теме диссертации**

По материалам исследования опубликовано 9 научных работ, среди них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, из которых 1 статья в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, технику оперативного лечения, результаты лечения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы.

Объем рукописи составляет 139 страниц машинописного текста (включая 21 таблицу и 34 рисунка). Список литературы содержит 244 источника, из них 50 –

отечественных и 194 – иностранных.

Клиническим материалом диссертации являются диагностические и клинические данные, полученные при хирургическом лечении 119 пациентов с ПБ.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Введение

ГЭРБ является распространенным заболеванием, резко снижающим качество жизни [17,94,122]. Тяжелое течение рефлюкс-эзофагита ассоциировано с опасными для жизни осложнениями, требующими хирургического лечения [6,37,225]. Пищевод Барретта – приобретенное заболевание, характеризующееся замещением многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой дистального отдела пищевода цилиндрическим вследствие повреждающего воздействия рефлюктата при ГЭРБ [36,83,49].

ПБ представляет клинический интерес в связи с его патогенетической связью с аденокарциномой пищевода (АП). В связи с увеличением заболеваемости АП возрастает актуальность ее предотвращения и ранней диагностики и заинтересованность хирургического и гастроэнтерологического сообщества в разработке оптимального лечебно-диагностического протокола лечения ПБ [39,162,233].

Изменения, возникшие в пищеводе при рефлюкс-эзофагите, впервые описал австрийский патологоанатом С. Rokitansky в 1855 году [213]. Трансформация плоского пищеводного эпителия в цилиндрический впервые была зафиксирована английским хирургом Norman Rupert Barrett в 1950 году [70]. Эти изменения были ошибочно им расценены как транслокация проксимального отдела желудка в средостение. В 1953 году Р. Allison и А. Johnstone было установлено, что сегмент с цилиндроклеточной выстилкой имеет характерное для пищевода строение стенки [64]. Авторы пришли к заключению, что данные изменения являются следствием замещения плоского эпителия цилиндрическим («Barrett ulcers»). Приобретенный характер данных изменений доказал С. Bremner в 1970 году на экспериментальной модели гастроэзофагеального рефлюкса [76].

Пищевод Барретта развивается у 10-20 % пациентов с ГЭРБ и у 1,5-5,6% в популяции [2,32,83]. Детальную оценку эпидемиологических показателей

затрудняет часто бессимптомное течение заболевания и выявление его исключительно при ЭГДС, а также терминологические расхождения в формулировке понятия [82]. Среди пациентов с ГЭРБ частота выявления ПБ коррелирует с длительностью и выраженностью симптомов рефлюкса. Манифестация симптомов до 30 лет и наличие проявлений раз в неделю или чаще в комплексе ассоциированы с 15-кратным повышением выявляемости ПБ. Предрасполагающими факторами являются мужской пол, белая раса, курение, ожирение и возраст более 50 лет [57,160,182]. Есть данные об обратной корреляции частоты выявления *Helicobacter Pylori* и ПБ [62].

Срок с момента выявления ПБ до развития дисплазии низкой степени составляет в среднем 4 года, при дисплазии низкой степени риск развития дисплазии высокой степени составляет 6%-25% [62]. При наличии пищевода Барретта риск развития аденокарциномы пищевода возрастает в 30-120 раз по сравнению со средним в популяции [198]. Ежегодная вероятность злокачественной трансформации при ПБ составляет 0,1-2,1% в год [17,132,222]. Риск прогрессирования ПБ до АП возрастает с увеличением длины сегмента [67,223]. Для короткого сегмента (менее 3 см) он составляет 0,09-0,21% в год, для длинного – 0,33-0,65%, для дисплазии низкой степени – 1% в год, для дисплазии высокой степени – 5,6-12% в год [168].

При этом при наличии мультифокальной дисплазии он в среднем в 3 раза выше, чем при унифокальной [32,222].

При развитии АП общая пятилетняя выживаемость составляет 19%, при локализованном раке 45%, при распространенном 24% и при диссеминированном 5% [214].

## **1.2 Патогенез пищевода Барретта**

Наиболее значимым фактором в развитии цилиндроклеточной метаплазии является гастроэзофагеальный рефлюкс, и ПБ рассматривается как конечная стадия эволюции ГЭРБ [37,90,122,225]. ПБ соответствует 4 степени рефлюкс-эзофагита по классификации Savary-Miller (1977) [204].

Слизистая оболочка пищевода под действием рефлюктата проходит несколько стадий злокачественной трансформации: рефлюкс-эзофагит (катаральный и эрозивно-язвенный), метаплазия эпителия, дисплазия (низкой, а затем высокой степени), аденокарцинома пищевода [120].

Повреждающее действие оказывают агрессивные факторы желудочного (соляная кислота и пепсин) и дуоденального (желчные кислоты и панкреатические ферменты) происхождения [10]. Прежде всего, изменения в слизистой пищевода, имеющиеся при ГЭРБ, связывают с рефлюксом желудочного содержимого, имеющего кислую реакцию. При изучении результатов рН-метрии пациентов с ПБ отмечено, что у них определяются более продолжительные кислые рефлюксы, чем у пациентов с неосложненной ГЭРБ [103]. В то же время показано, что значимым предиктором возникновения ПБ является также дуоденогастральный рефлюкс – по данным P. Gillen, при кислой реакции рефлюктата метаплазия дистальной трети пищевода чаще характеризуется наличием эпителия кардиального или фундального типа, тогда как при превалировании щелочного дуоденального содержимого преобладают изменения по типу кишечной метаплазии [131]. C.G. Bremner et al. на экспериментальной модели показали, что в структуре метаплазированного эпителия бокаловидные клетки появляются только при добавлении в рефлюктат дуоденального содержимого [75]. Роль дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе ПБ и его влияние на тип метаплазии требует дальнейшего уточнения.

Воздействие кислоты на пищеводный эпителий приводит к повышению его проницаемости, вследствие чего контакту с рефлюктатом подвергаются также стволовые клетки базального слоя эпителия, что нарушает их дифференцировку [234].

Желчные кислоты повышают проницаемость клеточных мембран, способствуя диффузии водородных ионов, потенцируя их действие. Стволовые клетки эпителия дифференцируются не в плоский, а в более устойчивый к воздействию рефлюктата цилиндрический тип. В работах по изучению цитохимических характеристик эпителия при ГЭРБ описан промежуточный

эпителий, располагающийся на границе метаплазии при ПБ и отсутствующий в области z-линии в норме. Эти клетки имеют цилиндрическую форму, могут располагаться поверх нескольких слоев плоского эпителия и имеют ультраструктурные и цитохимические черты обоих типов [191]. Слизистая при ПБ чаще всего носит мозаичный характер и включает различные виды цилиндрического, а также плоский эпителий [224].

Степень повреждения слизистой определяется не только составом, но и длительностью экспозиции агрессивного рефлюктата [15,41]. Замедление пищевого клиренса развивается вследствие его неэффективной моторики и нарушения процессов нейтрализации рефлюктата гидрокарбонатами пищеводной слизи [16]. Среди значимых предикторов ПБ – неэффективная моторика пищевода и наличие длительных гастроэзофагеальных рефлюксов [130].

Изменения, характерные для пищевода Барретта, могут формироваться на любой высоте от пищеводно-желудочного перехода. В частности, у пациентов, перенесших эзофагэктомию с пластикой желудочной трубкой, может наблюдаться цилиндроклеточная метаплазия на фоне кислого рефлюкса на уровне шейного отдела пищевода [191].

ПБ рассматривается как облигатный предрак, хотя цилиндроклеточная метаплазия и дисплазия низкой степени способны подвергаться регрессии [83]. По сравнению с нормальным эпителием, метаплазированный эпителий Барретта характеризуется повышенной способностью к пролиферации и сниженными темпами апоптоза [155]. Наличие патогенетической цепочки: гастроэзофагеальный рефлюкс – цилиндроклеточная метаплазия – аденогенный рак было доказано D. Skinner в 1983 году [72]. Позднее J. Lagergren et al. на основании данных общенационального исследования в Швеции была показана корреляция между частотой, продолжительностью и выраженностью гастроэзофагеального рефлюкса и частотой развития ПБ и аденокарциномы пищевода. Эта взаимосвязь была слабой при аденокарциноме кардии и отсутствовала при плоскоклеточном раке пищевода [215]. Несмотря на это, более 90% пациентов с АП не имеют анамнеза ПБ [132].

Основным фактором риска малигнизации является наличие дисплазии [172]. Риск развития дисплазии повышается с длиной сегмента (согласно данным D.V. Gopal et al. – на 14% с каждым сантиметром) [193]. На молекулярном уровне вероятность диспластических изменений повышают мутации маркера p53 [55,56]. Ведутся исследования по выявлению генетических маркеров повышенного риска прогрессирования ПБ и развития АП [91,118,119]. Однако достоверных предикторов развития дисплазии на сегодняшний день не существует. В связи с этим оценить риск развития АП у каждого конкретного пациента с ПБ не представляется возможным.

### **1.3 Диагностика пищевода Барретта**

Клинические проявления при ПБ соответствуют таковым при ГЭРБ. При этом оценку анамнестических данных затрудняет часто бессимптомное течение заболевания [138]. Пациенты могут описывать, что ранее изжога и дискомфорт за грудиной были выраженными и затем практически исчезли. D.A. Johnson et al. сообщают о меньшей чувствительности хеморецепторов слизистой пищевода при ПБ по сравнению с другими формами ГЭРБ [113], при этом имеется связь между длительностью симптомов и вероятностью обнаружения ПБ [145]. Связь длительности заболевания и типа метаплазии достоверно не установлена и требует дальнейшего исследования. J. Lagergren et al. сообщают о прямой корреляции между частотой клинических проявлений и вероятностью прогрессирования ПБ до АП [215].

*ЭГДС.* Диагноз ПБ устанавливается при наличии при ЭГДС визуальных изменений в дистальном отделе пищевода и выявлении при гистологическом исследовании однослойного цилиндрического эпителия вместо нормального многослойного плоского неороговевающего [77,83]. Z-линия определяется как граница цилиндрического и многослойного плоского эпителия. Границей между пищеводом и желудком считается проксимальный край желудочных складок (в Европейских и Американских рекомендациях) или дистальный край палисадных

сосудов пищевода (в Азиатских руководствах) [67,83]. При этом точной идентификации пищеводно-желудочного перехода может препятствовать степень инфляции, наличие эзофагита, дыхание и перистальтика [32].

С целью стандартизации описания протяженности метаплазии во всем мире используются разработанные на 12-й Европейской гастроэнтерологической неделе в Праге в 2004 г. так называемые пражские критерии С&М [217]. Согласно им, площадь метаплазии оценивается по двум критериям: С (circumference) – высота циркулярного участка метаплазии и М (maximal length) – максимальная высота метаплазии относительно пищеводно-желудочного перехода. Отдельно лежащие островки не учитывают.

По высоте распространения поражения ПБ разделяют на длинный (свыше 3 см) и короткий (до 3 см) сегменты. Также отдельно иногда выделяют ультракороткий (менее 1 см) сегмент. Исторически предпосылкой для такого разделения послужило определение J. Hayward, согласно которому кардиальный тип эпителия, распространяющийся на 2 см выше Z-линии, считался вариантом нормы [125].

British Society of Gastroenterology [90], American College of Gastroenterology [57], European Society for Gastrointestinal Endoscopy [105] не относят сегмент с максимальной высотой изменений менее 1 см к ПБ. В то же время, согласно American Gastroenterological Association [66], American Society for Gastrointestinal Endoscopy [227], Australian clinical practice guidelines [69] данный диагноз устанавливается при наличии участков метаплазии любой высоты.

Протяженность цилиндроклеточной метаплазии коррелирует с наличием бокаловидных клеток и с частотой развития аденокарциномы [143,150]. Однако показано, что короткий сегмент ПБ также обладает злокачественным потенциалом [146]. В исследовании H. Pohl et al. среди всех диагностированных случаев аденокарциномы пищевода только 56% возникли на фоне длинного сегмента ПБ, в то время как 24% – на фоне короткого сегмента и 20% на фоне ультракороткого [143].

**Гистологическое подтверждение.** Обязательным компонентом установки диагноза «ПБ» является гистологическое подтверждение. В диагнозе указывается тип метаплазии. Для его определения используется классификация, предложенная в 1976 г. А. Paull [221]. Согласно ей, выделяется три морфологических подтипа:

- кардиальный тип, имеющий фовеолярную поверхность с наличием муцинпродуцирующих клеток;
- фундальный тип, содержащий также главные и париетальные клетки;
- кишечный тип, с включением бокаловидных клеток. Наличие бокаловидных клеток коррелирует с протяженностью сегмента. При его длине более 5 см вероятность наличия участков кишечной метаплазии стремится к 100% [143].

Первые два типа объединяются понятием «желудочная эктопия».

На сегодняшний день существуют терминологические расхождения в понятии «пищевод Барретта». В 2006 г. были опубликованы данные Всемирного консенсуса, известные как «Монреальское определение и классификация ГЭРБ» [225]. Согласно им, диагноз ПБ устанавливается при выявлении при эндоскопии измененных участков и подтверждении при последующем гистологическом исследовании цилиндрического эпителия.

Диагноз правомерен как при наличии желудочной, так и кишечной метаплазии. Ряд исследователей считают, что существенным риском малигнизации обладает только кишечный тип. Это обусловлено мнением, что гистологические варианты не трансформируются один в другой и не являются звеньями одной цепи.

По мнению American College of Gastroenterology [57], American Society for Gastrointestinal Endoscopy [227], American Gastroenterological Association [66], European Society of Gastrointestinal Endoscopy [105] и согласно Австралийским рекомендациям [69], а также рекомендациям Российского общества хирургов [36] и Российской Гастроэнтерологической ассоциации [32] наличие кишечной метаплазии в биоптатах является обязательным условием для подтверждения пищевода Барретта. Согласно рекомендациям Британского общества

гастроэнтерологов и Японским рекомендациям, к пищеводу Барретта относится любая цилиндроклеточная метаплазия [89,90].

Показано, что большая часть метаплазированных сегментов гетерогенна и при неустранении рефлюкса приводит к развитию диспластических изменений и трансформации в аденокарциному нижней трети пищевода [20,83,224]. K. Takubo et al. опубликованы результаты исследования, включавшего изучение гистологического материала после эндоскопической резекции слизистой оболочки у 141 больного с ранней аденокарциномой пищевода. В 71% случаев непосредственно рядом с опухолью определялся кардиальный тип эпителия без кишечной метаплазии, а в 57% случаев кишечной метаплазии в резецированном участке не было вовсе, что позволяет предполагать, что метапластический желудочный эпителий обладает злокачественным потенциалом [81].

Вероятность получить более полную информацию возрастает с количеством взятых биоптатов. Единогласно признанным стандартом является выполнение биопсии согласно международному протоколу (Seattle protocol): слепые биопсии в четырех точках по окружности пищевода на протяжении каждых 2 сантиметров по длине сегмента и всех видимых патологически измененных участков слизистой оболочки с маркировкой и отдельным прицельным их исследованием [199]. Прицельный забор биоптатов существенно повышает диагностическую точность – участки с нерегулярным рельефом и сосудистым рисунком могут свидетельствовать о дисплазии или малигнизации. Согласно рекомендациям American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association и Австралийским национальным рекомендациям, в случае подозреваемой или подтвержденной дисплазии целесообразно выполнение четырехквadrантной биопсии каждый 1 см [57,65,69]. Ряд исследователей рекомендуют взятие биопсии непосредственно выше визуально определяемой границы метаплазии, так как именно здесь могут локализоваться очаги дисплазии и фокусы аденокарциномы [127]. European Society of Gastrointestinal Endoscopy и American College of Gastroenterology указывают на нежелательность забора фрагментов из участков эрозивного эзофагита в связи с их низкой информативностью [57,105]. Согласно

Австралийским рекомендациям, из эрозий, напротив, целесообразно выполнение повторной биопсии: при обнаружении и после курса консервативной терапии [69]. С целью прицельного забора биоптатов используются хромоэндоскопия с раствором Люголя или метиленовым синим, эндоскопия с увеличением, узкоспектральное исследование, конфокальная лазерная эндомикроскопия. Последний метод позволяет *in vivo* определять тип метаплазии и наличие дисплазии [34,71,95].

В случае выявления дисплазии стандартом является пересмотр микропрепаратов двумя морфологами. Британским обществом гастроэнтерологов рекомендовано иммуногистохимическое исследование на маркер p53 с целью повышения диагностической точности выявления дисплазии [90]. Выделяют дисплазию низкой и высокой степени [32,36]. Международная (Венская) классификация эпителиальных неоплазий пищеварительного тракта использует термин «интраэпителиальная неоплазия». Понятия «Дисплазия высокой степени», «рак *in situ*» и «подозрение на инвазию» объединяются в категорию «интраэпителиальная неоплазия высокой степени» [230].

При пищеводе Барретта важна установка характера рефлюкса и наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). С этой целью проводится суточная рН-метрия и манометрия пищевода и рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастом.

**Рентгенологическое исследование.** Рентгеноскопия пищевода и желудка позволяет оценить наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, проанализировать эвакуацию из желудка и наличие и степень дуоденостаза. При ПБ в большинстве случаев отмечается рентгенологическая картина выраженного пищеводного рефлюкса, чаще – в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, иногда – со стриктурами пищевода различной протяженности, а также наличием его изъязвления [87].

**рН-метрия пищевода** дает информацию о кислотности, длительности и высоте рефлюкса. При изолированном гастроэзофагеальном рефлюксе рефлюктат имеет кислую реакцию. Нормоацидные или щелочные значения могут

наблюдаться при сочетании гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. Наибольшей информативностью обладает метод рН-импедансометрии, регистрирующий не только кислые, но и нейтральные и щелочные рефлюксы [48,203,241].

Показатели рН-метрии имеют связь с длиной сегмента ПБ. У пациентов с длинным сегментом в среднем отмечаются рефлюксы более длительные и более высокие [27].

Манометрия пищевода дает информацию о моторике пищевода. У большинства пациентов с ПБ отмечается разной степени выраженности неэффективная моторика пищевода и сегментарный эзофагоспазм. Отмечено, что снижение амплитуды и удлинение перистальтических сокращений гладкой мускулатуры пищеводной стенки более выражена у пациентов с длинным сегментом [130].

#### **1.4 Скрининг пищевода Барретта**

Данные о результатах скрининга пищевода Барретта ограничены в связи с отсутствием конкретных рекомендаций о его целесообразности [142]. Аргументом в пользу скрининга является факт, что, хотя у 90% пациентов с аденокарциномой нет данных о пищеводе Барретта в анамнезе, выживаемость у пациентов с выявленным ранее пищеводом Барретта выше [161]. Кроме того, у 40% пациентов с аденокарциномой пищевода в прошлом отсутствуют жалобы, характерные для ГЭРБ [86].

Согласно всем имеющимся рекомендациям, скрининг в общей популяции нецелесообразен ввиду его высокой стоимости и редкой встречаемости заболевания [166]. Абсолютным большинством руководств рекомендован скрининг в группе лиц с множественными факторами риска, среди которых: возраст старше 50 лет, мужской пол, белая раса, постоянные симптомы ГЭРБ, повышенный индекс массы тела и в особенности абдоминальный тип ожирения, анамнез ПБ или АП у ближайших родственников

[32,36,66,67,69,105,196,227]. В случае, если при скрининге признаков ПБ не выявлено, проведение рескрининга в динамике не показано.

## **1.5 Лечение пищевода Барретта**

Целью лечения больных с ПБ является купирование симптомов ГЭРБ и снижение риска развития аденокарциномы. 3 компонента лечения применяются изолированно и в сочетании: консервативная терапия, антирефлюксные оперативные вмешательства и эндоскопическая деструкция метаплазированной слизистой.

### **1.5.1 Консервативная терапия**

Медикаментозная терапия направлена на снижение агрессивности рефлюктата и регуляцию клеточной пролиферации. Используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), антацидные препараты и прокинетики, имеются сообщения о попытках использования НПВС и статинов в профилактике развития дисплазии и аденокарциномы [3,33,47].

Терапия ингибиторами протонной помпы направлена на снижение кислотности рефлюктата и блокирование повреждающего действия кислоты [212]. Наиболее часто препараты назначаются в профилактической дозе 1 раз в день [42]. Повышение дозы до 2 раз в день в ряде исследований демонстрирует более высокую эффективность, однако данный режим рекомендован только в случае недостаточного купирования симптомов при приеме в стандартной дозировке [112]. Эффективность ИПП в купировании симптомов ГЭРБ составляет 50-60 % [44,45]. Однозначного мнения о целесообразности приема ИПП при бессимптомном течении ПБ не существует. Большинство рекомендаций придерживаются позиции назначения ИПП только при наличии клинических проявлений, American College of Gastroenterology [57] рекомендует прием ИПП всем без исключения пациентам [32,36,66,67,69,105,227].

Имеющиеся данные о возможности обратного развития очагов ПБ под влиянием терапии ИПП противоречивы. Согласно ряду исследований, длительный прием антисекреторных препаратов способен индуцировать регрессию цилиндрического эпителия и снизить риск дисплазии на 70 % [60,112]. По другим данным, терапия ИПП не оказывает влияния на протяженность сегмента ПБ и на риск дисплазии и малигнизации [176,178].

Вопрос терапии с применением данной группы препаратов становится еще более неоднозначным, учитывая влияние высокого содержания компонентов дуоденального содержимого в рефлюктате на развитие дисплазии и рака пищевода. В экспериментальных исследованиях назначение ИПП на моделях дуоденального, желчного и смешанного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса значительно увеличивают выраженность хронических воспалительных изменений слизистой пищевода, частоту цилиндроклеточной метаплазии и протяженность сегмента [58]. Кроме того, имеются данные о том, что повышение уровня гастрина при длительном приеме ИПП потенцирует пролиферацию метаплазированного эпителия и способствует малигнизации [31,179].

Длительная терапия ИПП повышает риск развития гиперпластических процессов и рака желудка и ободочной кишки [180]. M. Jalving et al. отмечают, что частота выявления полипов фундальных желез желудка среди принимающих ИПП от 1 до 5 лет выше средней в популяции в 2 раза, а среди принимающих более 5 лет – в 4 раза [133].

Имеются многочисленные данные о более высокой частоте развития атрофического гастрита на фоне приема ИПП [240]. Гиперпластические процессы слизистой и атрофический гастрит служат фоном развития рака желудка, частота которого среди длительно принимающих ИПП возрастает в 1,4-3 раза [59,151]. Постоянная гипергастринемия, согласно экспериментальным исследованиям, провоцирует гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток желудка, что приводит к повышению частоты нейроэндокринных опухолей до 30% [78,163]. Имеется связь между заболеваемостью колоректальным раком и длительным приемом ИПП [61].

К другим побочным эффектам данной группы препаратов относятся мальабсорбция [12,115,174], повышение риска острых кишечных инфекций [52,68,194], повышение частоты развития хронической почечной недостаточности [175,177].

Нестероидные противовоспалительные препараты способны корректировать клеточную пролиферацию. Имеются данные о положительной роли аспирина в предотвращении аденокарциномы пищевода у больных с ПБ [112,137]. Однако, значимый эффект оказывает аспирин только в высокой дозе (в исследовании G.W. Falk et al. эффективной дозой признано 325 мг в сутки) [51]. В то же время, имеются данные и о НПВС-ассоциированном поражении пищевода [98]. Ни одни из клинических рекомендаций на сегодняшний день не включают данные препараты в терапию ПБ.

Согласно данным S. Singh et al. и T. Khoury et al., статины также снижают риск развития ПБ при ГЭРБ и АП при ПБ [128,210].

Медикаментозное лечение пищевода Барретта является патогенетическим и симптоматическим, при этом сохраняется причина возникновения рефлюкса – недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и ГПОД. Кроме того, даже при подавлении желудочной секреции сохраняется агрессивное воздействие желчи в составе рефлюктата.

### **1.5.2 Антирефлюксные оперативные вмешательства**

В 90% наблюдений рефлюкс-эзофагит и ПБ развивается на фоне ГПОД [83]. Антирефлюксное оперативное вмешательство является патогенетическим лечением и предполагает устранение грыжи и воссоздание структуры и функции пищеводно-желудочного перехода [20,37]. Ключевым преимуществом антирефлюксного вмешательства по сравнению с консервативной терапией является возможность добиться положительной динамики в пищеводе без сопутствующих нарушений в слизистой оболочке желудка.

Антирефлюксный барьер в норме обеспечивается нижним пищеводным сфинктером, пищеводно-диафрагмальной связкой, ножками диафрагмы, циркулярными мышечными волокнами кардиального отдела желудка, расположением нижнего пищевого сфинктера в брюшной полости, острым углом Гиса [25,37]. Вследствие ослабления и растяжения связок пищевого отверстия диафрагмы происходит постепенное смещение абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка в средостение [6,37].

При ГПОД происходит нарушение функционирования антирефлюксного барьера вследствие разобщения его внутреннего и наружного компонентов. Заброс агрессивного рефлюктата в пищевод способствует градиент, формирующийся вследствие разницы давлений в грудной и брюшной полостях, повышающийся при ожирении, беременности и физических нагрузках [7,9,163]. У пациентов с ПБ эти изменения выражены наиболее сильно: имеются данные о большем снижении давления нижнего пищевого сфинктера у данных пациентов по сравнению с больными другими формами ГЭРБ [130].

Основной принцип хирургической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса заключается в ликвидации грыжевых ворот и формировании антирефлюксной манжетки [14,37].

Первое хирургическое вмешательство по поводу ГПОД было проведено А. Soresi в 1919 году [209]. В 1936 г. R. Nissen при резекции дистальной трети пищевода укрыл зону анастомоза манжетой из стенки желудка [157]. Крурорафия впервые была предложена P.R. Allison (1951) и S.W. Harrington (1952) [63,124].

Во второй половине XX века хирурги пришли к выводу, что важным компонентом антирефлюксного вмешательства является создание острого угла Гиса [126]. Способы гастропексии с целью восстановления клапанной функции кардии были предложены многими хирургами. Наиболее широкое распространение получила фундопликация по Ниссену, предполагающая формирование манжетки на 360 градусов и сшивание стенок фундального отдела желудка между собой. Впоследствии разработана ее модификация – фундопликация по Nissen-Rosetti, при которой не пересекались короткие

желудочные артерии, а позади пищевода проводилась передняя стенка дна желудка [158].

Одним из осложнений, наиболее снижающих качество жизни, является дисфагия [37,50]. В связи с этим были разработаны методики частичных фундопликаций. Они были предложены А. Toupet в 1963 году и J. Dor в 1968 году [228,235]. Согласно методу, разработанному J. Dor, манжета создавалась из передней стенки дна желудка путем оборачивания ее на 180 градусов; согласно способу, предложенному А. Toupet – формировалась из передней и задней стенок и окутывала пищевод на 270 градусов, оставляя свободной часть передней поверхности и зону прохождения левого блуждающего нерва. Позднее были разработаны модификации техники Toupet, предполагающие формирование манжетки на 210 и на 180 градусов [37].

***Технические особенности, профилактика рецидивов и осложнений.*** В настоящее время наиболее широкое распространение получили лапароскопические фундопликации Nissen и Toupet (на 180 или 270 градусов).

Антирефлюксное вмешательство должно соответствовать следующим требованиям: восстановление анатомической позиции и работоспособности кардии при сохранении нормальной способности пациента глотать, удерживать аэрофагию, но осуществлять при необходимости искусственное или самопроизвольное опорожнение желудка через рот. Эти принципы сформулировали в 1999 году В.А. Кубышкин и Б.С. Корняк [18].

Для фундопликации по Nissen характерна достоверно более высокая частота дисфагии, связанная с гиперфункцией манжеты [85,129], по некоторым исследованиям достигающая 50% в течение года после операции [220]. Также следствием формирования абсолютного клапана является «gas-bloat»-синдром. Он характеризуется невозможностью отрыжки, рвоты, вздутием живота и развивается в 2-23% случаев [156]. По данным мета-анализа С.Х. Shan et al., включавшего оценку результатов 6236 фундопликаций, гиперфункция манжетки наблюдалась у 35% перенесших фундопликацию по Nissen и до 20% после фундопликации по Toupet [114]. Среднее время восстановления нормального

глотания после операции Nissen составляет 24 дня, в то время как при операции Toupet – 6 дней [37].

Имеются результаты исследований, свидетельствующие, что профилактика дисфагии при парциальных фундопликациях достигается без ущерба для антирефлюксной функции манжетки [38]. По данным экспериментального исследования К.В. Пучкова и В.Б. Филимонова, посвященного изучению барьерной функции манжетки при фундопликации по Ниссену (1 группа), по Тоупе на 180 градусов (2 группа) и по Тоупе на 270 градусов (3 группа), антирефлюксные свойства манжетки позволяли ей выдерживать давление, многократно превышающее физиологическое давление в желудке (5-7 см вод. ст.) [37]. В 1 и 3 группах рефлюкс не был индуцирован ни в одном случае, а прорезывание швов или разрыв стенки желудка наступали при внутрижелудочном давлении  $35,47 \pm 2,84$  см вод. ст. и  $34,78 \pm 3,06$  см вод. ст. соответственно. Во 2 группе желудочно-пищеводный рефлюкс возникал при давлении  $21,39 \pm 3,45$  см вод. ст. В исследовании М. Hoshino частота рецидивов изжоги после лапароскопической фундопликации по Ниссену достоверно не отличалась от таковой после фундопликации по Toupet [85].

К недостаткам методики Ниссена относится также возможность соскальзывания манжетки – так называемый «эффект телескопа» [37,50], требующий повторного оперативного лечения [53].

Частота повторных оперативных вмешательств после различных видов фундопликации, по данным ряда авторов, не отличается [28,135].

Частота рецидивов ГПОД составляет от 1 до 5% [19,21,29,37,46]. Наиболее часто они развиваются после пластики местными тканями при грыжах больших размеров [94,123]. В связи с этим для укрепления зоны пищеводного отверстия диафрагмы начали использоваться сетчатые импланты, впервые примененные G. Kuster и S. Gilroy в 1993 г. [141] и D. Edelman в 1995 г. [96]. Способ, предполагающий укладку сетчатого импланта с овальным отверстием и фиксацию его к диафрагме с помощью герниостеплера, был предложен С.Т. Frantzides и М.А. Carlson [116].

Исследования результатов пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатыми имплантами показали ее преимущества [123], но также продемонстрировали ряд специфических интраоперационных и послеоперационных осложнений. Наиболее частые среди них – пролежни стенки пищевода и его стриктуры [123,137].

Наиболее тяжелым осложнением данных операций является повреждение сердца и перикарда при фиксации импланта [137]. Она может быть выполнена с использованием ручного шва и\или герниостеплера. Герниофиксатор может быть прямым или изгибаемым, скрепки – металлическими или из рассасывающегося материала.

Впервые случай повреждения сердца при фиксации импланта с помощью герниостеплера описан в 2000 году [136]. R. Bittner et al. опубликован обзор, анализирующий 19 публикаций с 2007 по 2017 гг., сообщающих о 25 случаях ранения сердца при фиксации сетчатых имплантов к диафрагме при операциях по поводу ГПОД и по поводу послеоперационных грыж [137]. В 22 случаях (88%) данные осложнения зафиксированы при использовании герниостеплеров, в 3 (12%) – при фиксации с помощью швов. Вмешательства выполнялись как лапароскопическим, так и открытым доступом. Летальность в данной группе наблюдений составила 48%. Наиболее благоприятный прогноз отмечался при интраоперационном выявлении повреждения с выполнением перикардиотомии и визуализацией зоны повреждения. Наиболее частые сроки обнаружения гемоперикарда – 1-2 дни после операции [157], однако, описан случай развития гемотампонады на 14 послеоперационные сутки [231]. Симптомами являются тахикардия и гипотензия. В опубликованных наблюдениях в большинстве случаев выполнялась торакотомия и остановка кровотечения, в некоторых случаях удавалось обойтись только дренированием перикарда [157]. В части наблюдений генез развившегося кардиогенного шока не удавалось установить и ранение сердца выявлялось только при аутопсии [80]. С учетом этого, в случае развития тахикардии и гипотонии у пациентов после оперативных вмешательств по поводу

ГПОД с использованием сетчатого импланта показано выполнение эхокардиографии [169].

Диафрагма имеет толщину 1,5 - 5,4 мм, средняя толщина сухожильного центра 3 мм [94]. С учетом толщины сетки, скрепки погружаются на 3,5-6 мм. В рекомендациях Американского общества эндоскопических хирургов отмечено, что не существует единственно рекомендованного способа фиксации импланта [123]. Производители герниостеплеров в своих инструкциях предупреждают от использования данных инструментов в непосредственной близости от крупных сосудов, в том числе на диафрагме около перикарда, аорты и нижней полой вены. Необходимо учитывать модель используемых скрепок, расстояние до глубжележащих структур и толщину прошиваемых тканей. Ряд авторов предлагают фиксировать сетку с помощью поверхностных швов в минимальном количестве [195] или использовать фибриновый клей [169]. Оптимальная методика крепления сетчатого импланта на сегодняшний день не разработана.

***Трансоральные антирефлюксные вмешательства.*** Трансоральная фундопликация (transoral incisionless fundoplication, TIF) – методика, подразумевающая создание антирефлюксной манжетки эндоскопическим трансоральным доступом [121,236]. Оно производится путем подшивания фундального отдела желудка к дистальному отделу пищевода на 1 см выше пищеводно-желудочного перехода с использованием полипропиленовых или металлических скрепок с помощью аппарата, вводимого в желудок параллельно с эндоскопом. Создается манжетка высотой 3-5 см, охватывающая пищевод на 250-300 градусов. Мобилизация пищевода и фундального отдела желудка не производится. Вмешательство может выполняться как изолированно, так и в сочетании с лапароскопической круорофией и пластикой пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом (для пациентов с ГПОД).

Процедура была одобрена US Food and Drug Administration (США) в 2007 году и на сегодняшний день рекомендована для отдельных групп пациентов Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, The American Society of General Surgeons и American Gastroenterological Association [121]. Показанием к

TIF является ГЭРБ на фоне отсутствия ГПОД или при ее размерах менее 2 см, при незначительных изменениях при рН-метрии [153]. При грыжах более 2 см отмечен высокий процент рецидивов. Противопоказанием являются также рецидивные ГПОД.

Существует 4 аппарата для эндоскопических антирефлюксных вмешательств: EndoCinch (BARD Endoscopic Technologies), Endoscopic Plicator System (NDO Surgical), MUSE (Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler system Medigus) и EsophyX (EsophyX; EndoGastric Solutions).

За время использования технология претерпела ряд изменений. Ранее процедура выполнялась в модификации TIF 1.0, или ELF (endoluminal fundoplication): стенка фундального отдела желудка подшивалась к стенке кардиального ниже z-линии 10-12 скрепками). Позднее разработан аппарат MUSE, позволяющий вводить металлические скрепки под ультразвуковым контролем [104].

Первые результаты методики выглядели обнадеживающими, демонстрируя уменьшение симптомов рефлюкса и давая возможность прекратить прием ИПП.

Опубликованы результаты ряда мультицентровых рандомизированных исследований, посвященных сравнению TIF с консервативной терапией: TIF EsophyX vs Medical PPI Open label study (TEMPO) [236], The Randomized EsophyX vs Sham, Placebo-Controlled Transoral Fundoplication (RESPECT) [102]. Все они продемонстрировали, что эффективность TIF выше по сравнению с консервативной терапией и с плацебо: до 65% пациентов отмечали значимое улучшение качества жизни при наблюдении в течение 12 месяцев [121,187,236]. В то же время, J.E. Richter в мета-анализе 7 исследований, оценивающих результаты у 1128 пациентов, перенесших лапароскопическую фундопликацию по Ниссену, TIF, ИПП и плацебо отмечает, что хотя с точки зрения улучшения самочувствия группа TIF продемонстрировала наилучшие результаты, по данным рН-метрии, наибольшей эффективностью обладает лапароскопическая фундопликация, за ней следуют ИПП и лишь затем TIF. Эндоскопические признаки эзофагита наиболее часто наблюдались также после TIF [101]. В.P. Witteman et al. после наблюдения

за 60 пациентами после трансоральной фундопликации сообщает о нормализации показателей рН-метрии только у 29% пациентов [190]. В исследовании Р. Тоomey et al. через 3 месяца после операции в группе TIF не отмечено значимого снижения индекса Де-Мейстера (20,1 и 14,1 до и после процедуры), тогда как в группе фундопликаций он снизился с 25,8 до 1,1 [237].

Частота рецидивов после TIF выше, чем после лапароскопических фундопликаций. Возобновление симптоматики, по данным J.C. Hunte et al., отмечают до 28% пациентов [102]. Частота повторных антирефлюксных вмешательств составляет 6 - 35% [148,181,219,232,237]. R.C. Bell et al. при анализе рефундопликаций после TIF отметили, что передняя половина фундопликационной манжетки сохранилась у 75%, задняя половина не сохранилась ни у одного [73].

Распространены осложнения, связанные с введением скрепок вслепую. P.A. Testoni et al. сообщают о частоте осложнений до 10%, включающих кровотечения, перфорации пищевода, пневмоторакс, гнойный медиастинит (до 2%) [148]. H. Edriss et al. описывают после TIF случай перфорации пищевода, левостороннего пневмоторакса, гнойного медиастинита, двухсторонней эмпиемы плевры и тяжелой дыхательной недостаточности [97]. В среднем частота перфораций составляет 2,3%, кровотечений 1,2-2,7% [237]. S.P. Bowers et al. опубликован разбор 11 случаев осложнений TIF. У 2 пациентов имелась перфорация пищевода с развитием поддиафрагмального абсцесса (выполнена лапаротомия и дренирование абсцесса), у 1 больного развился гнойный медиастинит. У 7 пациентов отмечен рецидив ГПОД, у 2 – тракционные дивертикулы пищевода со скрепками в их дне, у 1 – протяженная стриктура, у 1 – пролежень стенки пищевода сетчатым имплантом и инфицирование импланта вследствие прохождения через него скрепки. У всех 11 функция манжетки была неудовлетворительной: регистрировались патологические гастроэзофагеальные рефлюксы при рН-метрии, отмечалась изжога, тяжелая дисфагия, фарингит и бронхит на фоне рефлюкса [190]. После гибридных операций, включающих TIF и

крупноразмерную в большинстве случаев отмечался выраженный спаечный процесс [181].

Таким образом, на сегодняшний день трансоральные антирефлюксные вмешательства не могут служить полноценной заменой лапароскопическим фундопликациям.

**Результаты антирефлюксных вмешательств при ПБ.** Согласно большинству руководств, антирефлюксное вмешательство является рекомендованным, но не обязательным компонентом лечения ПБ [83]. Рекомендации American college of gastroenterology, Австралийские рекомендации, рекомендации Британского общества гастроэнтерологов обращают внимание на то, что антирефлюксная операция является прежде всего процедурой, устраняющей симптомы, нежели профилактирующей прогрессирование [57,69,77].

Большинство исследований подтверждают эффективность антирефлюксных операций в предотвращении малигнизации [26,206]. В исследовании E.Y. Chang частота развития АП составила 2,8 и 6,3 на 1000 пациенто-лет в группах хирургического и медикаментозного лечения соответственно [218]. S. Oberg et al. отметили снижение частоты выявления дисплазии высокой степени в 2,3 раза в группе пациентов после антирефлюксных операций по сравнению с больными, получавшими только консервативную терапию [110]. В то же время, существует ряд исследований, в которых не выявлено статистически достоверных различий в частоте малигнизации между группами после антирефлюксных операций и получавшими только консервативное лечение [35]. Согласно рекомендациям American Gastroenterological Association, антирефлюксные вмешательства не являются более эффективной мерой профилактики АП, чем консервативная терапия [66].

Полное исчезновение очагов метаплазии слизистой после фундопликации как единственного компонента лечения достигается в 20-40% [83]. Knight et al. отмечено, что среди пациентов с оцененной при рН-метрии недостаточной

антирефлюксной функцией манжетки регресс метаплазии наступает достоверно реже [147].

Важно, что после эндоскопической абляции метаплазированной слизистой рецидив метаплазии в дальнейшем регистрируется значительно реже у пациентов, которым была выполнена антирефлюксная операция, по сравнению с больными, получавшими консервативное лечение [207].

### **1.5.3 Эндоскопическое лечение пищевода Барретта: деструкция метаплазированной слизистой**

Задачей эндоскопического лечения ПБ является восстановление нормального многослойного плоского эпителия пищевода путем контролируемой деструкции метаплазированного с его последующей регенерацией. Восстановленный эпителий может иметь признаки регенераторных изменений, которые более выражены в раннем послеоперационном периоде и морфологически неспецифичны [189].

На сегодняшний день не существует общепринятого мнения относительно показаний к абляции очагов метаплазии слизистой пищевода. Этот вопрос является одним из самых обсуждаемых аспектов лечения ПБ.

Существует 3 принципиальных варианта тактики при ПБ без дисплазии: 1. Динамическое наблюдение (с использованием дополнительных методов визуализации и/или с регулярным повторным забором биопсии); 2. Выполнение абляции у отдельных пациентов (ведется изучение маркеров повышенного риска прогрессирования); 3. Выполнение абляции всем без исключения пациентам с ПБ [139]. Согласно большинству клинических рекомендаций, эндоскопическая деструкция не является обязательным компонентом лечения для пациентов с ПБ без дисплазии [66,90,227].

American Gastroenterological Association и American Society for Gastrointestinal Endoscopy рекомендуют проводить эндоскопическое лечение пациентам с высоким риском прогрессирования [66,227]. Однако оценке риска

развития дисплазии у конкретного пациента препятствует низкая специфичность морфологических маркеров и мозаичность метаплазированной слизистой [20,224]. Р. Sharma et al. отмечено, что среди пациентов с диагностированной аденокарциномой пищевода или дисплазией высокой степени у половины ранее выявлялась цилиндрическая метаплазия без дисплазии и в качестве тактики было принято динамическое наблюдение [93]. С учетом невозможности достоверно прогнозировать риск малигнизации единственным способом существенно его снизить является полная эрадикация метаплазированного эпителия. Видимые участки с нерегулярным рельефом и очаговые образования рекомендовано удалять с помощью эндоскопической резекции с последующим гистологическим исследованием [83].

Для успешной регенерации эпителия необходимы условия кислотосупрессии. Этого можно добиться двумя способами: длительный прием ИПП или антирефлюксная операция первым этапом. Эндоскопическое лечение возможно только после парциальной фундопликации, так как только в этом случае возможно расправление складок слизистой дистального отдела пищевода во время процедуры. Если планируется полная фундопликация, эндоскопическое лечение выполняется первым этапом [207]. Регенерация эпителия в этом случае происходит в условиях продолжающегося рефлюкса.

Существующие на сегодняшний день методы деструкции измененного эпителия: радиочастотная абляция (РЧА), аргоноплазменная коагуляция (АПК), криодеструкция, фотодинамическая терапия. При наличии признаков дисплазии выполняется также эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая подслизистая резекция. Наиболее распространенными методами являются АПК и РЧА.

РЧА в настоящее время имеет лучший профиль безопасности и является методом выбора [57,83,216]. Это достигается благодаря глубине воздействия в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки. Учитывая это, метод позволяет работать с очагами большой площади. Воздействие представляет собой регулируемый термический ожог. Площадь и глубина деструкции регулируется

при помощи изменения силы и частоты тока, которые проводятся автоматически компьютером аппарата. По сравнению с АПК воздействие точнее и более дозированное. К аппарату, генерирующему электрические импульсы, подключается абляционный катетер, представляющий собой биполярный электрод. Могут использоваться баллонные, фокальные катетеры или их сочетание. Баллонные катетеры позволяют проводить одномоментно абляцию на циркулярном сегменте большой площади, однако, их использование связано с большей частотой стриктур и перфораций. Кроме того, существуют данные о большей эффективности фокальных катетеров: в исследовании J. Brown et al., частота элиминации очагов метаплазии при использовании фокальных и баллонных катетеров составила соответственно 73% и 39% [99]. Толщина многослойного плоского эпителия пищевода в норме составляет 400-500 мкм [111], толщина метаплазированного однослойного цилиндрического эпителия – 390-590 мкм (в среднем 500 мкм). Площадь и глубина воздействия на ткани определяются геометрией электрода и силой тока исходя из энергии воздействия  $10-12 \text{ Дж/см}^2$ . Настройки параметров воздействия при лечении заболеваний слизистых оболочек предполагают глубину воздействия до мышечной пластинки слизистой оболочки – 800-1000 мкм [183]. Электрический ток проходит через ткань между полюсами биполярного электрода. В результате в ткани, непосредственно контактирующей с электродом, выделяется тепло, вызывая ее коагуляционный некроз.

АПК предполагает разрушение участков измененной слизистой оболочки с помощью тока высокой частоты посредством воздействия через ионизированный электропроводящий газ – аргоновую плазму. Абляция может осуществляться 2 способами [170]:

Традиционный – коагуляция с помощью стандартного АПК-зонда. Выходящая из отверстия зонда струя плазмы образует на дистальном конце аргоновое облако, которое ионизируется подаваемым высокочастотным напряжением до возникновения между наконечником зонда и поверхностью ткани аргоноплазменной дуги. Контролируемая глубина воздействия составляет

до 3 мм. При необходимости данная процедура выполняется несколько раз до достижения полной абляции очагов метаплазии.

Гибридный – с помощью гибридного водоструйного зонда выполняется инъекция физиологического раствора в подслизистый слой с целью защиты глубоких слоев стенки пищевода от термического воздействия. Далее этим же инструментом выполняется абляция метаплазированного эпителия. Выполняется очищение поверхности от образовавшегося струпа, при этом более отчетливо выявляются участки метаплазии, не подвергшиеся абляции, затем производится дополнительная абляция этих очагов. Создание водной подушки позволяет проводить АПК при большей мощности.

Результаты процедур эндоскопической деструкции эпителия пищевода демонстрируют высокую эффективность. При РЧА эрадикация цилиндроклеточной метаплазии достигается в 77-100% случаев, эрадикация дисплазии в 86-100% случаев [23,54,144,156,186,211]. Вероятность прогрессирования снижается до 3,6 % в год по сравнению с 16% в год при динамическом наблюдении [185].

В послеоперационном периоде до 40% пациентов отмечают кратковременную дисфагию [54]. Также характерна боль в эпигастрии и за грудиной от незначительной до интенсивной, лихорадка до фебрильных цифр.

Наиболее частым осложнением эндоскопической деструкции слизистой пищевода является формирование стриктур [83]. Они возникают в случае распространения воздействия глубже мышечной пластинки слизистой оболочки. Частота развития стриктур составляет 9-15% после АПК, до 30% после фотодинамической терапии, 9-10% после криодеструкции [208]. После РЧА частота стриктур составляет 0-5,6% в среднем и до 10% – при использовании баллонных катетеров [83,216]. Более редкими осложнениями являются кровотечения (0,5-1% после РЧА и после АПК), перфорации (до 0,1 % после РЧА в сочетании с эндоскопической резекцией) [208].

Летальных осложнений после РЧА в литературе не зафиксировано [83].

Количество сеансов эндоскопического лечения зависит от распространенности поражения и условий, в которых происходит регенерация. Для полной эрадикации требуется, как правило, 1-2 процедуры. Количество сеансов зависит от площади очагов и условий регенерации (наличия сохраняющегося рефлюкса) [144].

Рецидивы метаплазии обусловлены формированием в условиях рефлюкса метаплазированного эпителия вновь, также небольшие участки цилиндрического эпителия могут оставаться спрятанными под образовавшимся плоским [1]. Частота рецидивов оценивается в 9-33% [184,188]. Предикторами развития рецидива, согласно данным Van Vilesteren et al., являются: имевшаяся до процедуры пептическая стриктура пищевода или выраженный эзофагит, рецидив в анамнезе, длинный сегмент метаплазии [171]. В случае рецидива показано проведение повторного сеанса абляции.

#### **1.5.4 Эндоскопическое лечение пищевода Барретта с дисплазией и ранней аденокарциномой пищевода**

При дисплазии низкой степени (ДНС) эндоскопическое лечение является единогласно признанным стандартом и подходы, предполагающие динамическое наблюдение, утратили актуальность [32,36,57,66,67,105,227]. Эндоскопическое лечение позволяет снизить риск развития дисплазии высокой степени (ДВС) и аденокарциномы пищевода на 25% за 3 года по сравнению с эндоскопическим наблюдением [186].

На сегодняшний день не полностью определены дифференциально-диагностические морфологические критерии дисплазии низкой и высокой степени, а также ДВС и рака *in situ*, что усугубляет различия в подходах к лечению, также неопределенности добавляет мозаичность измененных участков [224]. В гистологических препаратах после эндоскопической резекции слизистой по поводу видимых макроскопически очагов дисплазии высокой степени частота обнаружения фокусов аденокарциномы составляет 25-40 % [146].

При дисплазии высокой степени и карциноме *in situ* методом выбора является эндоскопическая резекция в пределах слизистой оболочки или подслизистого слоя [32,36,39,57,65,67,69,105,227]. Абляционные методы в данном случае демонстрируют недостаточную эффективность [238].

Эндоскопическая резекция успешно применяется также при аденокарциноме пищевода, не выходящей за пределы слизистой. 5-летняя выживаемость достигает 85-100% [84,146], не уступая таковой после субтотальной резекции пищевода, являвшейся ранее золотым стандартом.

В ретроспективном сравнительном исследовании O. Pech et al., включающем 114 пациентов с аденокарциномой пищевода *in situ* (38 пациентам выполнена экстирпация пищевода с лимфаденэктомией и 77 пациентам – эндоскопическая резекция фокусов аденокарциномы с АПК окружающего метаплазированного эпителия) полная ремиссия была достигнута у 100% пациентов в хирургической и в 98.7% в эндоскопической группе. Частота осложнений составила 32% в хирургической группе и 0% в эндоскопической, смертность – 2,6% и 0% соответственно [84].

Эффективность эндоскопической резекции была продемонстрирована в одноцентровом исследовании, проведенном в Германии, где в группе из 1000 пациентов с аденокарциномой пищевода *in situ* в течение среднего периода наблюдения 56,6 месяцев у 963 пациентов рецидива не отмечено, повторное оперативное лечение потребовалось 12 пациентам.

Метахронные очаги или рецидив были отмечены у 140 пациентов, 115 из которых были повторно прооперированы эндоскопически, из них 93,8% достигли стойкой ремиссии [146].

В исследовании F.F. Bahin et al. из 138 пациентов с дисплазией высокой степени или раком *in situ* после эндоскопического лечения у 98,5% не отмечено рецидива аденокарциномы, у 89,1% не зарегистрировано рецидива дисплазии и у 71,0% больных не наблюдалось повторного возникновения кишечной метаплазии [149]. Это позволяет рассматривать эндоскопическую резекцию в качестве

эффективной альтернативы экстирпации пищевода, особенно у пациентов высокого анестезиологического риска.

Среди вариантов эндоскопической резекции подслизистая резекция является более предпочтительной, так как позволяет в большем количестве случаев выполнить радикальную резекцию en block [109].

Резекционные методы характеризуются большей, чем абляция, частотой осложнений: кровотечений, перфораций и стриктур [152,164]. Частота стриктур существенно отличается у разных авторов и составляет от 1 до 88% [106,200]. Она напрямую зависит от площади резекции и существенно повышается в случае участка, занимающего более половины окружности пищевода. Как правило, стриктуры корректируются при помощи эндоскопической баллонной дилатации [200]. При эндоскопической резекции слизистой частота кровотечений составляет 0,7-1,2%, частота перфораций 0,6-1% [108,201], при эндоскопической подслизистой резекции – 1,7-8,4 и 1,5-5,4% соответственно [107,108,109,229]. В сочетании с резекцией фокусов дисплазии рекомендована абляция окружающих участков метаплазии [57,67, 77,90,100,105,156]. Существовавший ранее подход, предполагающий эндоскопическую резекцию всего метаплазированного сегмента, показал крайне высокую частоту формирования стриктур: 38-88% по сравнению с 10-14% при использовании эндоскопической резекции с абляцией [216].

В случае инвазии опухоли в подслизистый слой в связи с высоким риском метастазирования в регионарные лимфоузлы золотым стандартом радикального лечения по-прежнему остается экстирпация пищевода [92,152,226]. Эндоскопическая подслизистая резекция допускается European Society of Gastrointestinal Endoscopy для пациентов высокого анестезиологического риска при соблюдении условий: инвазия менее 500 мкм, высоко- или умереннодифференцированный гистологический вариант, отсутствие лимфоваскулярной инвазии и отсутствие опухолевого роста в крае резекции [105]. American College of gastroenterology рекомендованы аналогичные критерии, без ограничений по глубине инвазии в пределах подслизистого слоя [57]. Австралийские рекомендации и рекомендации Британского общества

гастроэнтерологов допускают эндоскопическую резекцию только в случае абсолютных противопоказаний к оперативному лечению в объеме экстирпации пищевода [69,77].

## 1.6 Заключение

Накопленный опыт в настоящее время меняет концепцию лечения ПБ от консервативной терапии в сторону активной хирургической тактики. Антирефлюксные вмешательства являются патогенетическим лечением и устраняют симптомы ГЭРБ. С учетом профиля безопасности современных абляционных методик, показания к эндоскопическому лечению пищевода Барретта подлежат дальнейшему пересмотру. Рекомендованным этапом лечения является эндоскопическая деструкция измененной слизистой, при наличии дисплазии – в сочетании с эндоскопической резекцией диспластически измененных участков.

Ключевыми в плане прогноза лечения показателями являются размер сегмента метаплазии и наличие дисплазии.

Тактика лечения пациентов с ПБ требует дальнейшего изучения.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования и критерии включения больных

Исследование построено на ретроспективном анализе историй болезни пациентов (с 2012 по 2019 гг.), которым проводилось хирургическое лечение ПБ. Исследование выполнено на базе Швейцарской Университетской клиники, Москва. Проводившееся лечение включало антирефлюксное оперативное вмешательство и эндоскопическую деструкцию участков метаплазии слизистой пищевода по отдельности или в сочетании. Антирефлюксные операции по поводу ПБ выполнялись в клинике с 2012 года, во всех случаях это была двусторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов. Эндоскопическое лечение проводилось методом радиочастотной абляции с 2016 года. Проанализирован весь опыт лечения больных данным заболеванием за указанный период.

В исследование включались все последовательно поступающие с января 2012 по январь 2019 года пациенты, соответствующие следующим критериям:

- наличие гистологически подтвержденного ПБ (желудочная или кишечная метаплазия, с дисплазией или без нее) на фоне ГПОД или недостаточности кардии;
- отсутствие ранее выполненной эндоскопической деструкции метаплазированной слизистой пищевода.

Всего хирургическое лечение по поводу ГЭРБ за указанный период проведено 652 пациентам. У 119 из них диагностирован пищевод Барретта, данная группа пациентов была отобрана для исследования.

Так как целью исследования являлась выработка оптимальной тактики лечения ПБ, группы сравнения формировались исходя из примененной схемы лечения. Сформированы 3 группы сравнения (таблица 1). Группа I включала 40 пациентов, которым первым этапом выполнена РЧА очагов метаплазии слизистой пищевода. Эндоскопическая деструкция предполагалась у данных пациентов в качестве единственного компонента лечения, однако, 14 из них выполнена в

дальнейшем антирефлюксная операция в связи с рецидивом ПБ или нарастанием симптомов ГЭРБ (12 выполнено нами и 2 по месту жительства). Группа II включала 39 пациентов, которым выполнена антирефлюксная операция в качестве единственной составляющей лечения, у части из них после этого отмечен самостоятельный регресс метаплазии. Группу III составляли 40 пациентов, проходивших лечение по схеме: антирефлюксное вмешательство и затем РЧА вторым этапом. В данной группе второй этап рекомендовался пациентам через 2-3 месяца после первого, однако, фактический промежуток между этапами составлял до 3 лет.

Таблица 1 – Группы сравнения больных, прошедших лечение по поводу ПБ

Пройденное лечение	Кол-во больных, N
Группа 1: РЧА, РЧА + фундопликация	40
Группа 2: Фундопликация	39
Группа 3: Фундопликация + РЧА	40

Сбор статистических данных произведен на основании анализа историй болезни, опроса, осмотра и данных лабораторных и инструментальных исследований. Предоперационное обследование для всех пациентов включало осмотр и сбор анамнеза, лабораторные и инструментальные методы диагностики (ЭГДС с биопсией очаговых изменений слизистой дистального отдела пищевода и гистологическим подтверждением цилиндроклеточной метаплазии, рентгенография пищевода и желудка с барием на ГПОД, суточная рН-метрия и манометрия пищевода), консультации терапевта и анестезиолога. Оценка состояния больных в отдаленном послеоперационном периоде и эффективности лечения проводилась на основании данных опроса, осмотра и инструментального обследования. Во всех случаях оно включало ЭГДС через 3,6 и 12 месяцев после лечения. При наличии жалоб или выявленных при ЭГДС патологических изменений в зоне пищеводно-желудочного перехода выполнялось также рентгенологическое исследование и суточная рН-метрия и манометрия. Для

оценки качества жизни и тяжести гастроэнтерологических симптомов использовался опросник GERD-HRQL [229]. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 года до 7 лет.

## 2.2 Клиническая характеристика пациентов

При отборе сформирована группа, включающая 119 пациентов. Характеристики пациентов по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов

	Пациенты (n=119)
Женщины, n (%)	43 (36,1%)
Мужчины, n (%)	76 (63,9%)
Возраст, медиана (диапазон)	43(20 - 68)
Сопутствующие заболевания, n (%)	100 (84%)

Из таблицы видно, что характеристика пациентов соответствовала эпидемиологическим данным: среди больных преобладали мужчины, возраст пациентов колебался от 20 до 68 лет (медиана 43 года). У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания.

Характеристика сопутствующих заболеваний представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика сопутствующих заболеваний

Заболевания	Пациенты (n = 100)	
	АБС	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, нарушения ритма, гипертоническая болезнь и др.)	30	30
Заболевания ЖКТ (гастрит, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки)	80	80
Заболевания щитовидной железы	7	7
Заболевания почек (нефролитиаз, нефропатии различной этиологии и др.)	13	13
Ожирение	15	15
Сочетание 2 и более заболеваний	45	45

Наиболее часто у пациентов наблюдалось сочетание ГЭРБ с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Среди них преобладал гастрит и дуоденит – у 91 (91%) пациентов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имела у 5 (5%) пациентов. У 11 (11%) пациентов диагностирован хронический калькулезный холецистит, в случае их согласия выполнялось симультанное оперативное лечение.

Также среди сопутствующих заболеваний были распространены заболевания сердечно-сосудистой системы. Ожирение I-II степени отмечено у 15 пациентов.

Жалобы соответствовали синдромальным проявлениям ГЭРБ: болевому и диспептическому. К диспептическому синдрому относили изжогу, отрыжку, к болевому – боль в эпигастрии и за грудиной.

Характеристика клинических проявлений представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика клинической картины

Сопутствующая патология	Пациенты (n = 119)	
	АБС	%
Боль за грудиной	42	35,3
Боль в эпигастрии	41	34,5
Изжога	81	68,1
Отрыжка	53	44,5
Отсутствие клинических проявлений	7	5,9
Сочетание 2 и более симптомов	80	67,2

По нашим данным, у пациентов преобладали проявления диспептического синдрома. Наиболее частой жалобой была изжога, как основной симптом ГЭРБ. 110 (92,4%) пациентов в анамнезе наблюдались и получали лечение у гастроэнтеролога. Для купирования симптомов пациентами использовались антацидные средства и ИПП. Из получавших ранее консервативную терапию 29 (26,4%) не отмечали от нее клинического эффекта и 61 (55,5%) отмечали недостаточный эффект. Согласно анамнестическим данным, на фоне консервативной терапии сокращения размеров очагов метаплазии не отмечено ни у одного пациента. В одинаковой мере была характерна как боль за грудиной, так и боль в эпигастральной области. У 80 из 83 (96,4%) пациентов с болевым синдромом боль носила непостоянный характер. У 5 (6%) больных в анамнезе проводился дифференциальный диагноз с коронарогенной болью. Кашель и першение в горле, как внепищеводные проявления ГЭРБ, наблюдались у 3 пациентов. Дисфагию при приеме твердой пищи отмечал 1 пациент. Тошнота и рвота как проявления ГЭРБ ни одним из пациентов не описана.

При этом отмечено, что при наличии ГПОД клинические проявления имелись у 100% больных. В группе пациентов без ГПОД бессимптомное течение заболевания носило у 7 из 26 больных (26,9%). Длительность симптомов составляла от 4 месяцев до 45 лет (медиана 58 месяцев). С момента выявления

пищевода Барретта до лечения проходило в среднем 5 месяцев (от 1 недели до 5 лет).

### 2.3 Методы предоперационного обследования больных

Всем пациентам в предоперационном периоде проводилось комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные методы диагностики. Основными методами обследования, определяющими лечебную тактику, являлись:

1. Эзофагогастродуоденоскопия;
2. Полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием;
3. Суточная рН-метрия и манометрия пищевода.

**Рентгенологическое исследование пищевода и желудка.** Исследование проводилось с применением провокационных проб, вызывающих появление гастроэзофагеального рефлюкса.

Результаты рентгенологического исследования больных представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты рентгенологического исследования

Рентгенологические признаки		Пациенты (n = 119)	
		АБС	%
Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы		93	78,1
Тип грыжи	I (аксиальные)	75	80,6
	III (смешанные)	18	19,4
Наличие гастроэзофагеального рефлюкса		81	68,1
Наличие дуоденогастрального рефлюкса		30	25,2
Наличие стриктуры		2	1,7

Как видно из таблицы, у большинства пациентов ПБ развился на фоне ГПОД. У 75 (80,6%) из них имелись грыжи 1 типа (аксиальные), у 18 (19,4%) – грыжи 3 типа (смешанные).

Обращает на себя внимание, что гастроэзофагеальный рефлюкс был

выявлен рентгенологически только у 81 (68,1%) пациентов. У 18 (15,1%) пациентов отмечались рентгенологические признаки эзофагита (нерегулярность рельефа слизистой оболочки дистальной части пищевода).

Наличие дуоденогастрального рефлюкса уточнялось с целью оценки его влияния на тип метаплазии и клиническую картину. Рентгенологические признаки рефлюкса бариевой взвеси из двенадцатиперстной кишки в желудок отмечены у 30 (25,2%) пациентов.

У 2 пациентов имелась короткая стриктура пищевода.

Рентгенологические снимки ГПОД 1 типа представлены на рисунке 1, ГПОД 3 типа – на рисунке 2.

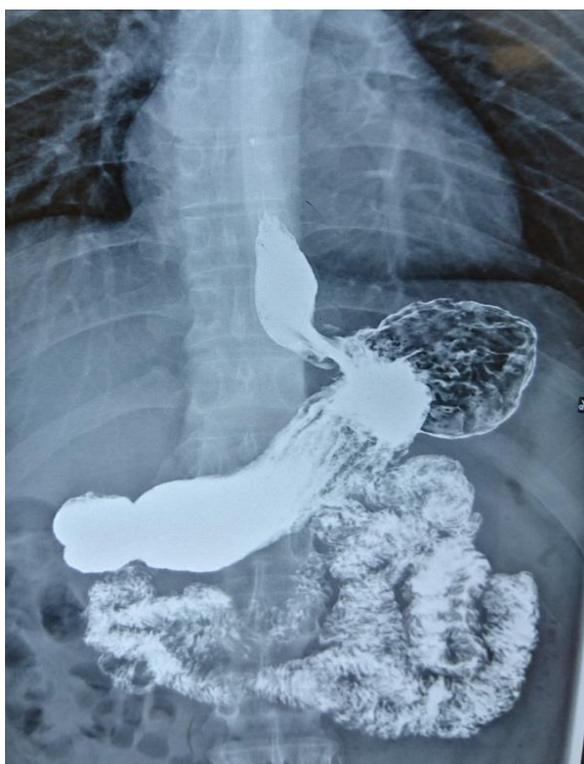


Рисунок 1 – ГПОД I типа

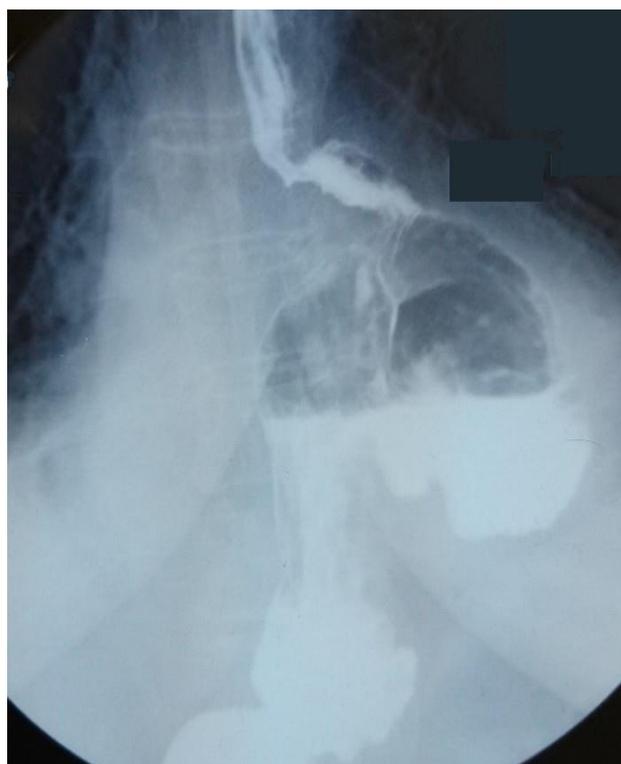


Рисунок 2 – ГПОД III типа

Рентгенологическое исследование не позволяет судить о состоянии слизистой оболочки пищевода и желудка. Данная информация у пациентов была получена из результатов эндоскопического исследования.

**Эндоскопическое исследование.** ЭГДС является основным исследованием, позволяющим оценить состояние слизистой оболочки пищевода, наличие и степень выраженности эзофагита, размер сегмента метаплазии и выполнить прицельную биопсию измененных участков.

Всем пациентам проводилась ЭГДС с биопсией очаговых изменений слизистой дистального отдела пищевода. Исследование проводили с помощью аппарата Pentax EPK-100p.

Диагноз ПБ устанавливался при наличии визуальных изменений в дистальном отделе пищевода и выявлении при гистологическом исследовании однослойного цилиндрического эпителия вместо нормального многослойного плоского неороговевающего. Визуально определяемые очаги имели вид «пятен», «языков пламени» или наблюдался циркулярный сегмент метаплазированной слизистой. Z-линия определялась как граница цилиндрического и многослойного плоского эпителия. Пищеводно-желудочным переходом считался проксимальный край желудочных складок. Использовалась эндоскопия высокого разрешения в белом свете, дополнительные методы визуализации не применялись. Описание эндоскопической картины производилось в соответствии с Пражскими критериями, разработанными The International Working Group for the Classification of Oesophagitis на 12-й Европейской гастроэнтерологической неделе в 2004 году [217]. Определялась длина наиболее длинного «языка» (сегмент «М», maximal length) и уровень проксимальной границы циркулярного сегмента (сегмент «С», circumference) (рисунок 3). Отдельно лежащие островки не учитывались и описывались отдельно. При наличии только островков описывался их размер без указания параметров С и М. Диагноз ПБ устанавливался при наличии участков метаплазии любой высоты.

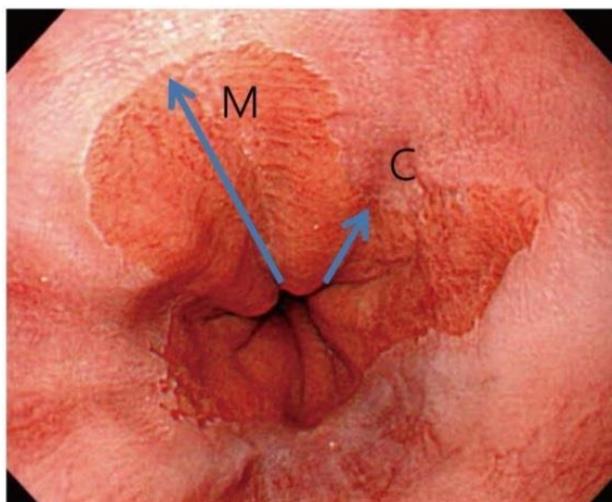


Рисунок 3 – Пражские критерии С и М, используемые для описания сегмента метаплазии

Забор биопсии выполнялся согласно Seattle protocol [199]: слепые биопсии в четырех точках по окружности пищевода на протяжении каждых 2 сантиметров по длине сегмента и всех видимых патологически измененных участков слизистой оболочки с маркировкой и отдельным прицельным их исследованием. При наличии эрозивно-язвенного эзофагита проводилась повторная биопсия: при обнаружении и при заживлении эрозий и язв после антирефлюксного этапа.

Наличие ГПОД устанавливалось по наличию таких признаков, как уменьшение расстояния от резцов до кардии, наличие грыжевой полости и наличие второго входа в желудок, зияние кардии или неполное ее смыкание, пролапс слизистой желудка в пищевод.

Основные эндоскопические и морфологические признаки ПБ представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты ЭГДС с биопсией у пациентов с ПБ

Характеристика		Пациенты (n = 119)	
		АБС	%
Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы при ЭГДС		89	74,8
Размер очагов метаплазии	Высота, $\mu\pm\sigma$ , см	1,9±0,9	
	Протяженность по окружности, $\mu\pm\sigma$ , см	1,1±0,6	
Наличие эзофагита	Катаральный	16	13,4
	Эрозивно-язвенный	11	9,2
Тип метаплазии	Желудочная	57	47,9
	Кишечная	51	42,9
	Смешанная	11	9,2
Наличие дисплазии	Низкой степени	4	3,4
	Высокой степени	0	0

Согласно обобщенным данным ЭГДС, преобладали больные с коротким сегментом ПБ, длинный сегмент метаплазии диагностирован у 30 (25,2%) пациентов. У 14 (11,8%) пациентов отмечено циркулярное поражение с длиной сегмента С от 2,1 см до 10,0 см. В 27 (22,7%) случаях имелись признаки эзофагита, у 16 пациентов (13,4%) катарального, у 11 (9,2%) – эрозивно-язвенного. ГПОД при ЭГДС была выявлена у 89 пациентов. В плане обнаружения ГПОД чувствительность эндоскопии была ниже, чем у рентгенологического исследования, при котором ГПОД диагностирована у 93 пациентов. Эндоскопическим признаком ГПОД считали визуализируемое сужение просвета желудка на уровне пищеводного отверстия диафрагмы. При эндоскопическом исследовании у 1 пациента, ранее перенесшего фундопликацию по Ниссену, диагностировано разрушение манжетки и рецидив ГПОД. ЭГДС-картина при коротком и длинном сегменте ПБ представлена на рисунках 4 и 5.

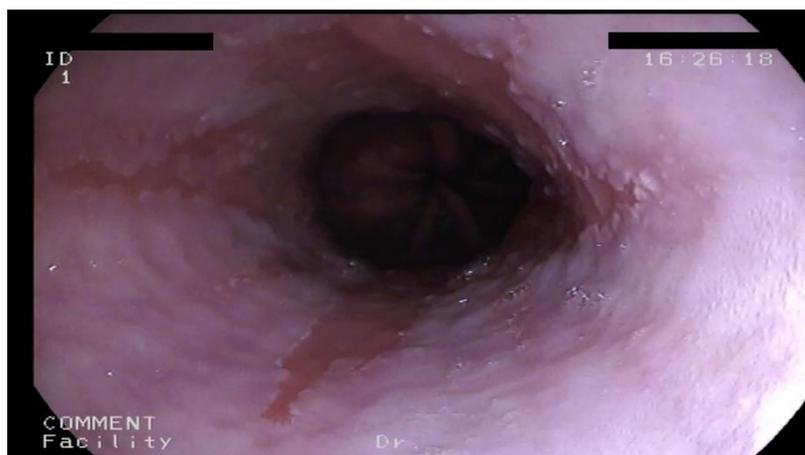


Рисунок 4 – Пищевод Барретта, короткий сегмент (C0M1,5)



Рисунок 5 – Пищевод Барретта, длинный сегмент (C10M11)

**Гистологическое исследование.** Обязательным компонентом постановки диагноза являлось гистологическое подтверждение. Устанавливался тип метаплазии: желудочный или кишечный, наличие дисплазии. Микрофотографии участков метаплазии слизистой желудочного и кишечного типа представлены на рисунках 6 и 7.

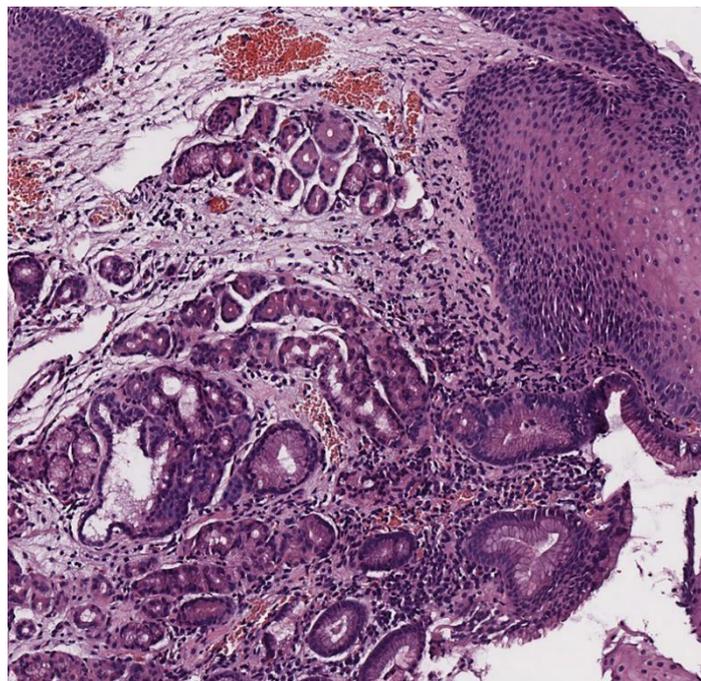


Рисунок 6 – Пищевод Барретта, желудочная метаплазия. В слизистой оболочке гиперплазия клеток поверхностного эпителия желудочного типа. В собственной пластинке группы желез кардиального типа

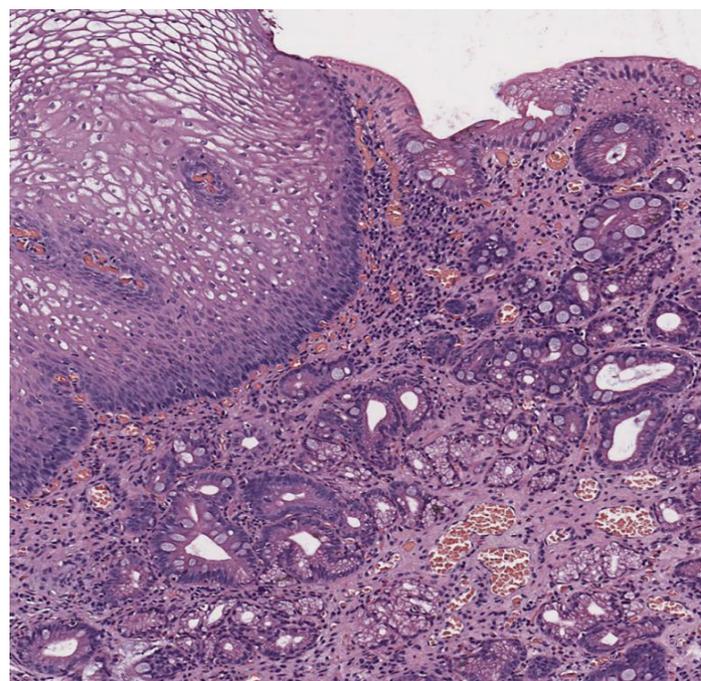


Рисунок 7 – Пищевод Барретта, кишечная метаплазия. В слизистой оболочке железистые структуры, выстланные эпителием кишечного типа с многочисленными бокаловидными клетками

Диагноз ПБ устанавливался как при наличии кишечной, так и желудочной метаплазии. Данная тактика выбрана на основании литературных данных о том,

что метапластический желудочный эпителий также обладает злокачественным потенциалом.

У 4 пациентов при гистологическом исследовании выявлена дисплазия низкой степени: у 3 на фоне кишечной метаплазии и у 1 на фоне смешанной желудочной и кишечной. Дисплазии высокой степени не выявлено ни у одного из пациентов.

Из таблицы 5 видно, что по гистологической структуре отмечалось незначительное преобладание желудочного типа метаплазии. У 11 пациентов сегмент метаплазии носил мозаичный характер.

**Суточная рН-метрия и манометрия пищевода.** Для выявления и определения количества, частоты и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов проводили суточную рН-метрию. Исследование выполнялось с использованием аппарата «Гастроскан-24» производства НПП «Исток-система». Процедура включала трансназальное введение двух- или трехдатчикового рН-метрического зонда диаметром 2 мм с дальнейшей непрерывной регистрацией изменений величины рН в течение 24 часов. Датчики располагались в средней и дистальной частях пищевода и в кардиальном отделе желудка. С целью повышения объективности исследования за 5 дней проводилась отмена ИПП и антацидных препаратов. Гастроэзофагеальные рефлюксы регистрировались в течение суток во время сна, бодрствования и приема пищи. Клинические проявления отмечались пациентом для сопоставления с данными рН-метрии. Датчики располагались в кардиальном отделе желудка, в среднем и дистальном отделах пищевода.

В норме значение рН в нижней трети пищевода составляет 6-7, в кардиальном отделе желудка 3-4. В качестве кислого гастроэзофагеального рефлюкса регистрировалось снижение рН в нижней трети пищевода ниже 4.

Согласно данным литературы, при снижении рН в нижней трети пищевода ниже именно этого порогового значения у пациента возникают жалобы на изжогу. У 74 пациентов отмечалось повышенное количество кислых рефлюксов, в том числе, в верхней трети пищевода, чаще у пациентов с ГПОД.

Суточная рН-метрия и манометрия пищевода являлась обязательным компонентом предоперационного обследования и выполнялась всем пациентам. Статистическому анализу подвергался интегральный показатель, характеризующий длительность и частоту кислых рефлюксов. Нормой считался индекс Де-Мейстера менее 14,73. Индекс Де-Мейстера составлял от 2,5 до 237,5 и был повышен у 70 (58,8%) пациентов, среднее его значение составило 31,4.

Метод эзофагоманометрии позволяет оценить сократительную активность пищевода, скоординированность его перистальтики с работой нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров. Исследование выполнялось с использованием аппарата «Гастроскан-Д» производства НПП «Исток-система». Статистическому анализу подвергались данные о наличии сегментарного эзофагоспазма и о наличии неэффективной моторики пищевода. Среди всех пациентов сегментарный эзофагоспазм выявлен у 51,2% пациентов, неэффективная моторика пищевода у 53,1% пациентов.

Таблица 7 – Результаты суточной рН-метрии и манометрии пищевода до операции

Показатель	Индекс Де-Мейстера	Частота выявления сегментарного эзофагоспазма, %	Частота выявления неэффективной моторики пищевода, %
Короткий сегмент	22,2±9,6	55	51
Длинный сегмент	41,5±11,2	70	52
Желудочная метаплазия	45,3±13,9	57	52
Кишечная метаплазия	48,5±7,6	58	60
Наличие ДГР	14,1±4,1	-	49
Наличие ГПОД	62,8±7,1	67	51
Отсутствие ГПОД	21,3±3,3	52	50

Результаты суточной рН-метрии и манометрии пищевода в подгруппах с различными эндоскопическими и рентгенологическими характеристиками представлены в таблице 7.

## **2.4 Методы обследования пациентов в послеоперационном периоде и оценка результатов лечения**

В отдаленном послеоперационном периоде пациентам выполнялось обследование, включающее опрос и инструментальные методы диагностики: ЭГДС и в ряде случаев по показаниям рентгенологическое исследование пищевода и желудка и суточную рН-метрию и манометрию.

ЭГДС являлось основным методом оценки результатов лечения. Ее проводили всем пациентам через 3,6,12 месяцев после завершения второго или единственного этапа лечения, в дальнейшем ежегодно. Исследование позволяло оценить состояние слизистой оболочки пищевода, сохранность и функцию фундопликационной манжеты. При подозрении на наличие метаплазии слизистой выполнялась ее биопсия. При выявлении ее на первой контрольной ЭГДС положительный результат расценивался как неполная эрадикация метаплазии, в случае повторного возникновения после полного излечения - как рецидив.

У пациентов, перенесших антирефлюксную операцию, при наличии симптомов ГЭРБ, болевого синдрома или дисфагии, а также при выявлении при ЭГДС рецидива метаплазии или подозрения на рецидив ГПОД дополнительно выполнялось рентгенологическое исследование и, по показаниям, суточная рН-метрия и манометрия. Это позволяло исключить или подтвердить рецидив ГПОД или рецидив ГЭРБ при недостаточной функции манжетки. Наиболее чувствительным методом диагностики ГЭРБ является суточная рН-метрия, так как она позволяет диагностировать, в том числе, и «эндоскопически негативный» рецидив заболевания.

Рентгенологическое исследование проведено в послеоперационном периоде 15 (12,6%) пациентам, суточная рН-метрия – 8 (6,7%) пациентам.

Отдаленные результаты оперативного лечения и качество жизни пациентов в послеоперационном периоде оценивалось с использованием шкалы GERD-HRQL (gastroesophageal reflux disease health-related quality of life) [242]

(приложение 1). Данная шкала используется для оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов. Выбор данной шкалы обусловлен тем, что она наиболее полно отражает влияние наличия и выраженности симптомов, связанных с патологическими изменениями пищевода и желудка, на качество жизни. Опросник содержит 10 вопросов, ответы на которые отражают выраженность симптомов ГЭРБ. Также опросник включает пункт, отражающий общую удовлетворенность пациента своим самочувствием. Оценка качества жизни проводилась через 3 и 6 месяцев после операции.

## **2.5 Статистическая обработка материала**

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 9.0 (разработчик – StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса.

Совокупности количественных показателей, имеющих нормальное распределение, описывались при помощи выборочное среднее значение ( $\mu$ )  $\pm$  выборочное стандартное отклонение ( $\sigma$ ), качественные признаки при помощи абсолютных и относительных чисел (n, %).

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом ( $p < 0,05$ )), отличным от нормального – с использованием критерия Манна-Уитни.

При сравнении качественных признаков использован расчет критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

## **2.6 Протокол ведения пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде**

Антирефлюксный этап проводился в условиях стационара. Сразу после завершения операции пациенты переводились в палату хирургического отделения. В течение первых суток пациенты получали инфузионную терапию изотоническими растворами кристаллоидов в объеме 1,5-2 л. Воду *per os* пациенты начинали получать через 12-24 часа после операции. Мобилизация пациентов осуществлялась в течение первых суток после операции. Профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась с помощью интраоперационной пневмокомпрессии, компрессионного трикотажа и препаратов низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах.

В 2-3 сутки после операции пациенты получали жидкое дробное питание *per os*, с 3 суток – дробное питание измельченной пищей.

Пациенты покидали стационар на 2-3 послеоперационные сутки.

После антирефлюксного этапа на 1 месяц назначались ингибиторы протонной помпы, прокинетики (мотилиум) и диета, предполагающая дробный прием теплой жидкой и протертой пищи, с исключением жирного, острого, кислого, кофе, алкоголя, газированных напитков.

Все пациенты после операции наблюдались амбулаторно. Первый осмотр после выписки из стационара осуществлялся на 7 сутки после операции. При этом проводился осмотр и контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

РЧА проводилась в условиях дневного стационара или с госпитализацией на 1 сутки. После процедуры также назначались ингибиторы протонной помпы и прокинетики на 1 месяц.

Далее визиты пациентов осуществлялись для контрольной ЭГДС – через 3,6,12 месяцев, затем – ежегодно. Ряд пациентов проходили контрольные ЭГДС по месту жительства, результаты регистрировались по электронной почте или при дальнейшем личном обращении пациента в клинику.

## **2.7 Критерии оценки эффективности проведенного лечения**

Целью лечения ПБ является устранение симптомов ГЭРБ и профилактика развития аденокарциномы пищевода. Первостепенным критерием оценки результатов хирургического лечения пищевода Барретта считалось наличие очаговых изменений слизистой оболочки пищевода при эндоскопическом исследовании. Также оценивалось состояние фундопликационной манжеты при рентгенологическом исследовании, данные суточной рН-метрии, жалобы и уровень качества жизни.

Положительным результатом лечения считали:

– отсутствие при ЭГДС очаговых изменений слизистой дистального отдела пищевода, сохранность и удовлетворительная функция фундопликационной манжеты, отсутствие симптомов заболевания, высокое качество жизни.

– наличие у пациента клинической симптоматики, существенно не снижающей его качество жизни и не влияющей на работоспособность, связанной с гиперфункцией или недостаточностью фундопликационной манжетки. Данные изменения могли сочетаться с катаральным эзофагитом.

## **2.8 Анатомическое экспериментальное исследование**

Экспериментальное исследование проводилось с целью разработки безопасного метода крепления сетчатого импланта при пластике ГПОД, позволяющего избежать осложнений, связанных с повреждением сердца и перикарда при креплении импланта.

Из данных литературы известно, что повреждения сердца и перикарда при фиксации импланта являются тяжелым осложнением антирефлюксных оперативных вмешательств, сопровождающимся летальностью до 48% [137].

Для фиксации импланта используется ручной лапароскопический шов или прямые и изгибаемые герниостеплеры с металлическими или рассасывающимися скрепками. Толщина диафрагмы составляет от 1,5 до 5,4 мм, сухожильный центр – в среднем 3 мм [94]. Согласно рекомендациям фирм-производителей, при использовании герниостеплеров должна учитываться толщина прошиваемых тканей и расстояние до подлежащих структур. Единого рекомендованного способа фиксации сетчатого импланта на сегодняшний день не существует. В связи с этим задачей экспериментального исследования была разработка способа фиксации импланта, максимально снижающего риски повреждения сердца и перикарда.

Выполнены 12 операций пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом на 12 биоманекенах. Проводилось изучение мест введения такеров в диафрагму при фиксации сетчатого импланта герниостеплером по разрабатываемой методике и методике, взятой за прототип. Исследование выполнялось на биоманекенах пациентов, умерших в стационаре от острого нарушения мозгового кровообращения (8 биоманекенов) или от острого инфаркта миокарда (4 биоманекена) и не имевших заболеваний желудочно-кишечного тракта, повреждений и ранений в анамнезе в зоне пищевода, желудка и диафрагмы, без заболеваний, влияющих на толщину диафрагмы, листков перикарда, плевры и брюшины (без системных заболеваний соединительной ткани, плеврита, перикардита и перитонита), без гидроторакса и гидроперикарда. Биоманекены имели рост от 166 см до 178 см, возраст от 53 до 68 лет, 7 биоманекенов мужского и 5 женского пола.

Биоманекены на столе располагались в положении на спине. Оперативный доступ – верхне-срединная лапаротомия.

Высота такеров (скрепок) четырех основных производителей герниостеплеров колеблется от 4,1 до 4,8 мм. Использовался герниостеплер

Reliatack (Covidien) с высотой скрепок 4,1 мм и сетчатый имплант Parietex Composite Hiatal (Covidien) с односторонней адгезией с коллаген-гидрогелевой мембраной. Импланты имели размер 8x8,5 см и толщину 1,5 мм. Изучалась толщина диафрагмы в зоне расположения сетчатого импланта, вероятность повреждения сердца и перикарда при введении такеров в различных точках, наиболее безопасные точки введения скрепок.

В 6 случаях (серия I) имплант крепился в точках, соответствующих разработанной методике и в 6 случаях (серия II) – в точках согласно методике, взятой за прототип.

Выделялся пищевод с пересечением фундально-диафрагмальной и пищеводно-диафрагмальной связок. Мобилизовывался фундальный отдел желудка. Выделялись диафрагмальные ножки. Учитывая отсутствие у биоманекенов ГПОД – крурорафия не выполнялась, однако разрабатываемая методика предполагает обязательное выполнение крурорафии. Имплант размером 8x8,5 см с прорезью для пищевода укладывался вокруг пищеводного отверстия диафрагмы покрытой стороной к брюшной полости, прорезью вверх. Лоскуты сетки укладывались с небольшим нахлестом (рисунок 8). Использование двухкомпонентных имплантов предпочтительно с целью снижения риска спаечного процесса. Имплант крепился к диафрагме с помощью герниостеплера Relia Tack. Мы использовали изгибаемый герниостеплер, так как он позволяет вводить такеры строго под прямым углом во всех точках.

В серии I имплант фиксировался, отступая 3-5 мм от края отверстия сетки, исключительно к ножкам диафрагмы на 4,6,8,10 и 12 часах условного циферблата (рисунок 9). Сетка располагалась в виде буквы «Г» (вид сбоку), где вертикальная часть расположена на ножках диафрагмы, а горизонтальная – на ее сухожильном центре. Имплант крепился только в вертикальной своей части. Левый верхний край сетки не фиксировался и прилегал к диафрагме за счет внутрибрюшного давления и прикрывающей его левой доли печени.

В серии II скрепки вводились по периметру сетки (на расстоянии 2 см от края апертуры сетки и соответственно, от края пищеводного отверстия диафрагмы) на 2,4,6,8,10 и 12 часах (рисунок 10).



Рисунок 8 – Расположение сетчатого импланта



Рисунок 9 – Фиксация импланта по разработанной методике

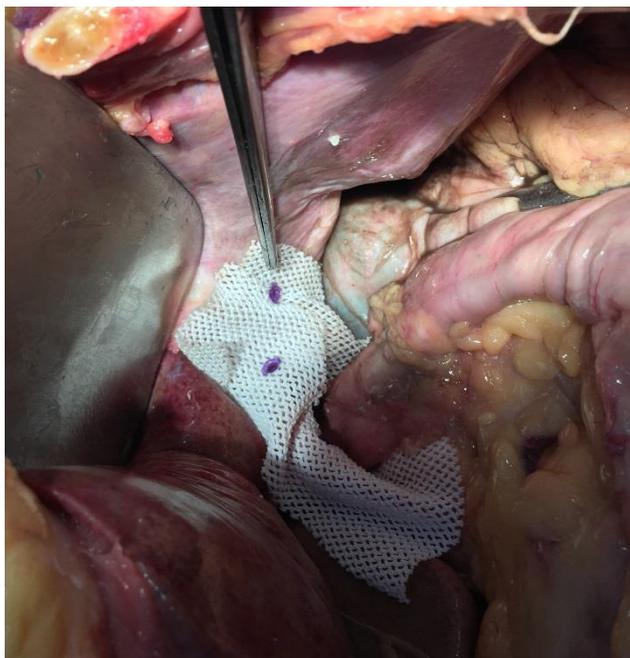


Рисунок 10 – Фиксация импланта по методике, взятой за прототип

После выполнения оперативного вмешательства биоманекены вскрывали и зону операции тщательно исследовали и препарировали. Выполнялась торакотомия, перикардиотомия, полость перикарда осматривалась на предмет выступающих в нее такеров. Измерялась толщина диафрагмы в зоне введения скрепок с помощью штангенциркуля.

Данные вносили в протокол экспериментального исследования.

## ГЛАВА 3. ТЕХНИКА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

### 3.1 Техника двусторонней фундопликации по Тоупе на 270 градусов

Целью антирефлюксного вмешательства при пищеводе Барретта является прекращение гастроэзофагеального рефлюкса как этиологического фактора развития метаплазии. Это достигается путем воссоздания структуры и функции пищеводно-желудочного перехода и восстановления острого угла желудка. Антирефлюксное вмешательство состояло из 2 этапов: ликвидации ГПОД и формирования манжетки. Во всех случаях использовалась фундопликация по Тоупет на 270 градусов.

Оперативное вмешательство проводилось в условиях стационара. Анестезия – тотальная внутривенная с искусственной вентиляцией легких. Интраоперационно проводилась антибактериальная профилактика антибиотиками широкого спектра.

Положение операционной бригады представлено на рисунке 11.

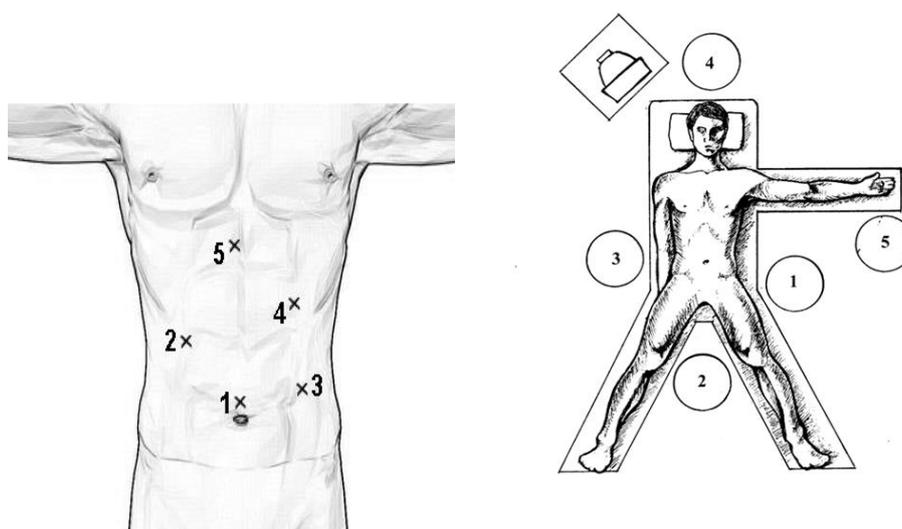
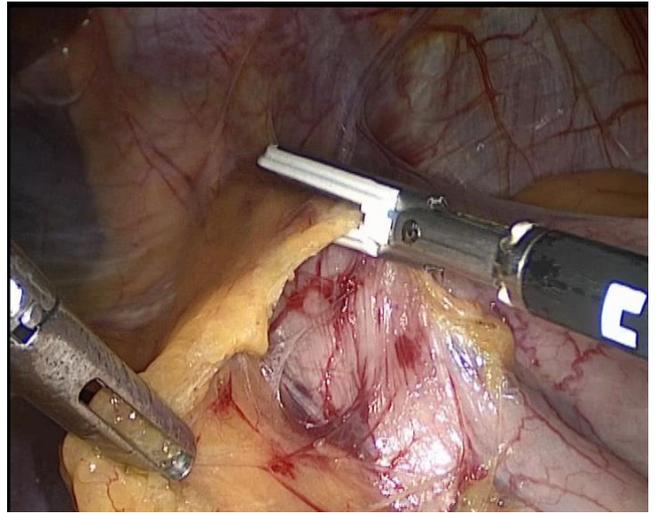


Рисунок 11 – Расстановка троакаров и положение операционной бригады

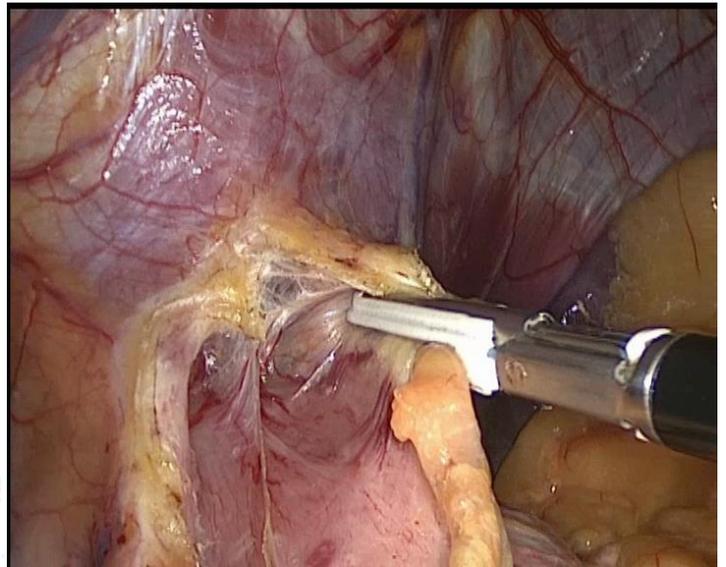
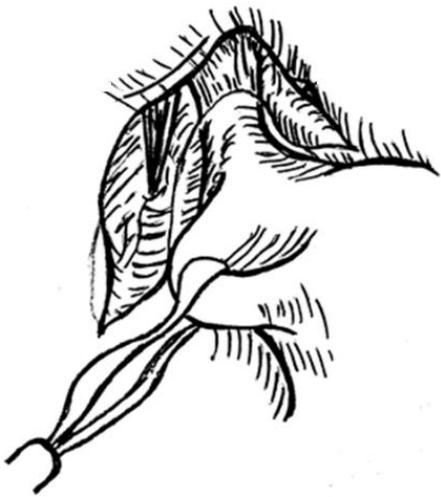
Оперирующий хирург находился слева от пациента, первый ассистент между ног, второй ассистент справа от пациента. Положение пациента – на спине

с приподнятым головным концом операционного стола и с разведенными ногами. После предварительного лапаролифтинга брюшная полость пунктировалась иглой Вереша и накладывался карбоксиперитонеум. В качестве доступа использовались 5 троакаров. Первый троакар для лапароскопа вводился на 2 см выше пупка. Троакары для инструментов вводились в правом подреберье, левом подреберье и левой мезогастральной области. Проводили ревизию брюшной полости. На время операции в желудок устанавливался калибровочный зонд диаметром 2 см. Левая доля печени отводилась ретрактором, введенным через порт в правом подреберье. Желудок низводился из заднего средостения в брюшную полость. Тракцией влево фундального отдела желудка зажимом Беккок натягивался малый сальник. Визуализировался нерв Латерже. Слева от него, после предварительного адгезиолизиса, передняя и левая боковая стенки пищевода мобилизовывались с пересечением фундально-диафрагмальной и пищеводно-диафрагмальной связок. Диссекцию тканей проводили аппаратом LigaSure максимально близко к стенке желудка. Выделялись правая диафрагмальная ножка слева от блуждающего нерва, правая и задняя стенки пищевода. Под пищевод подводился пищеводный ретрактор. Мобилизация фундального отдела производилась из-под кардиального отдела после тракции последнего кпереди. Визуализировался задний блуждающий нерв, отводился в сторону. Во всех случаях выполнялась задняя или передняя и задняя крурорафия отдельными швами нерассасывающейся нитью. Формировалась фундопликационная манжета по Тоупе на 270 градусов на желудочном зонде. Накладывалось по 5-6 отдельных швов на заднюю и переднюю части дна желудка атравматическим нерассасывающимся шовным материалом. Зонд удалялся интраоперационно. Дренирование брюшной полости не проводилось.

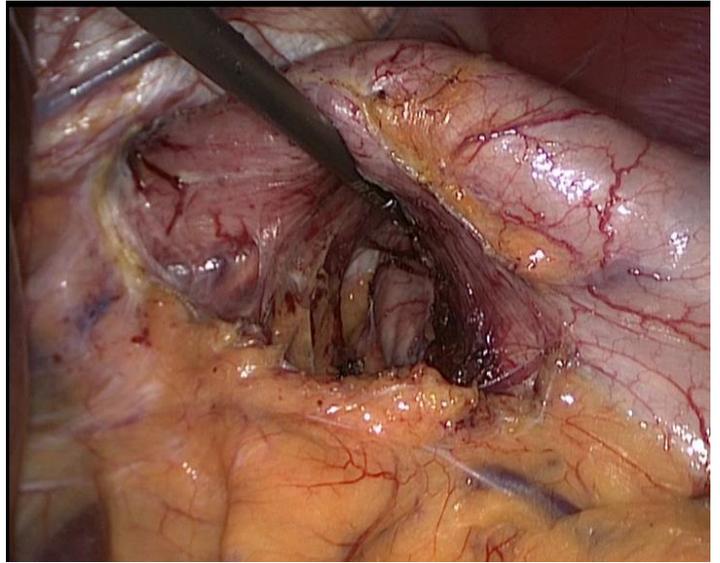
Этапы операции представлены на рисунке 12.



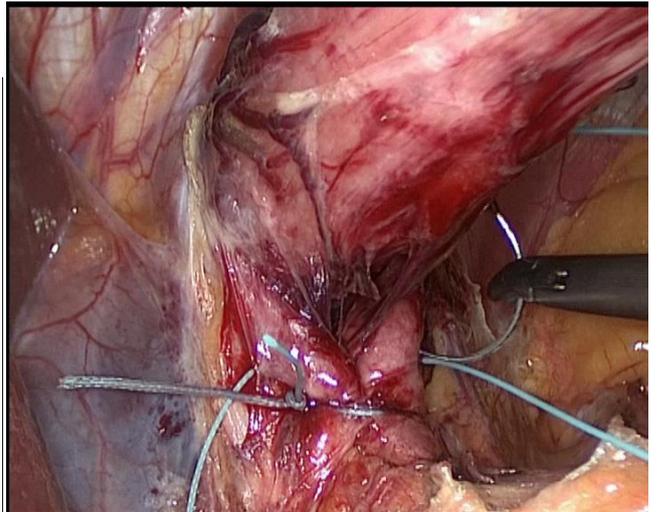
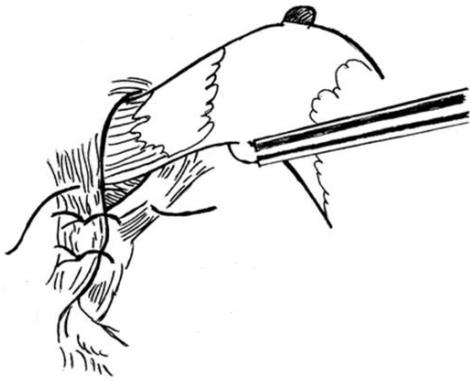
a



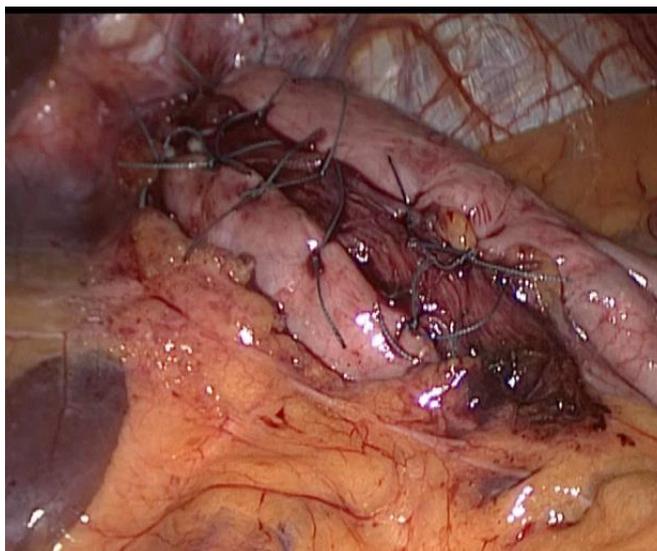
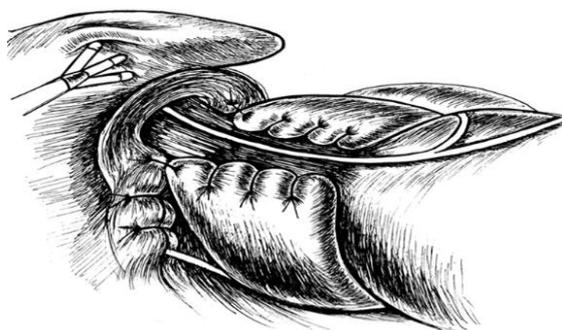
b



B



Г



д

Рисунок 12 – Этапы лапароскопической крурорафии, двусторонней фундопликации по Тоупе на 270 градусов (а – мобилизация пищеводно-желудочного перехода; б – рассечение фундально-диафрагмальной связки; в – создание позадипищеводного окна; г – крурорафия; д – двусторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов (окончательный вид манжетки))

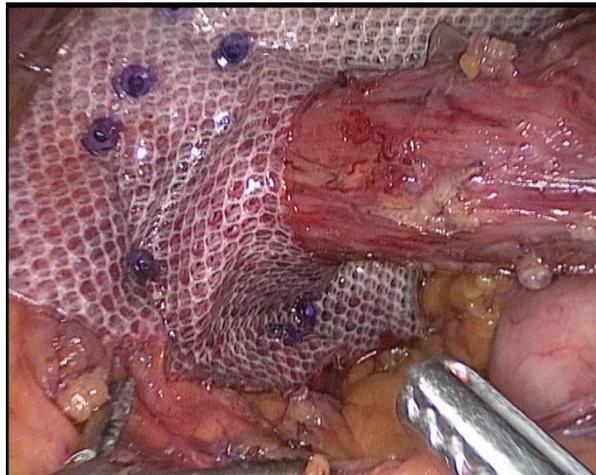
### **3.2 Техника пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом**

При больших размерах грыжевого дефекта (более 5 см) пластика местными тканями демонстрирует высокую частоту рецидивов. Наши результаты подтверждают данные литературы: среди 11 пациентов, которым при размерах грыжевых ворот более 5 см выполнена пластика местными тканями (до внедрения в клиническую практику пластики ПОД сетчатым имплантом) у 2 (18,2%) развился рецидив ГПОД. Пластика пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом выполнена 12 пациентам в данном исследовании, рецидивов не отмечено.

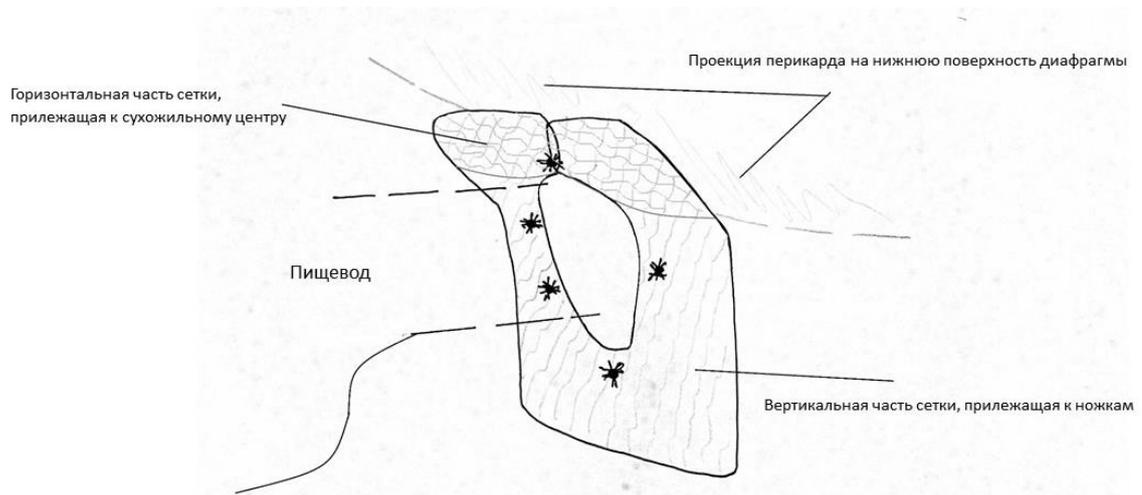
В литературе описаны осложнения данных вмешательств, среди которых наиболее опасным является повреждение сердца и перикарда скрепками при

креплении импланта. С учетом этого, разработан безопасный способ крепления сетчатого протеза.

Согласно разработанному методу, на первом этапе обязательным является выполнение крурорафии или максимальное уменьшение дефекта в диафрагме. Среди пациентов исследуемых групп крурорафию удалось выполнить во всех случаях. После выполнения крурорафии сетчатый протез помещался в брюшную полость. Во всех случаях использовались двухкомпонентные сетчатые импланты с односторонней адгезией с коллаген-гидрогелевой мембраной Parietex Composite (Covidien) 8x8,5 см с прорезью для пищевода. Сетчатый протез укладывался на диафрагму вокруг пищеводного отверстия прорезью вверх. Покрытая мембраной сторона располагалась к брюшной полости. Лоскуты сетки укладывались с небольшим нахлестом. Имплант крепился к диафрагме с помощью ручных швов и/или герниостеплеров: ProTack или Relia Tack. Имплант фиксировался исключительно к ножкам диафрагмы в 3-5 мм от края отверстия сетки, к ножкам диафрагмы на 4, 6, 8, 10 и 12 часах условного циферблата (рисунок 13а). Если представить вид сбоку, имплант располагался в виде буквы «Г», где вертикальная часть расположена на ножках диафрагмы, а горизонтальная - на ее сухожильном центре (рисунок 13б). Мы использовали методику, при которой имплант крепился только в вертикальной своей части. Левый (по отношению к пациенту) верхний край сетки не фиксировался и плотно прилегал к диафрагме за счет внутрибрюшного давления и прикрывающей его левой доли печени.



а



б

Рисунок 13 – Расположение скрепок при креплении импланта (а – интраоперационное фото; б – схема, вид сбоку)

При этом фиксация импланта герниостеплером проводилась строго под прямым углом к ножкам диафрагмы или 45 градусов по отношению к ее куполу (рисунок 14а). В случае применения ручного шва прикрепление импланта проводилось в этих же точках, а в наиболее опасных, на 4 и 12 часах, ход иглы имел направление от сердца в медиальную сторону (рисунок 14б). В остальных местах прикрепления сетки направление хода иглы не имело значение, так как перикард и сердце располагаются вне зоны фиксации.

Так как оптимальным направлением ввода скрепок является строго перпендикулярное к ножке диафрагмы от перикарда к пищеводу, отмечено, что наиболее удобным и безопасным является способ прикрепления с использованием герниостеплера с изгибаемым концом.

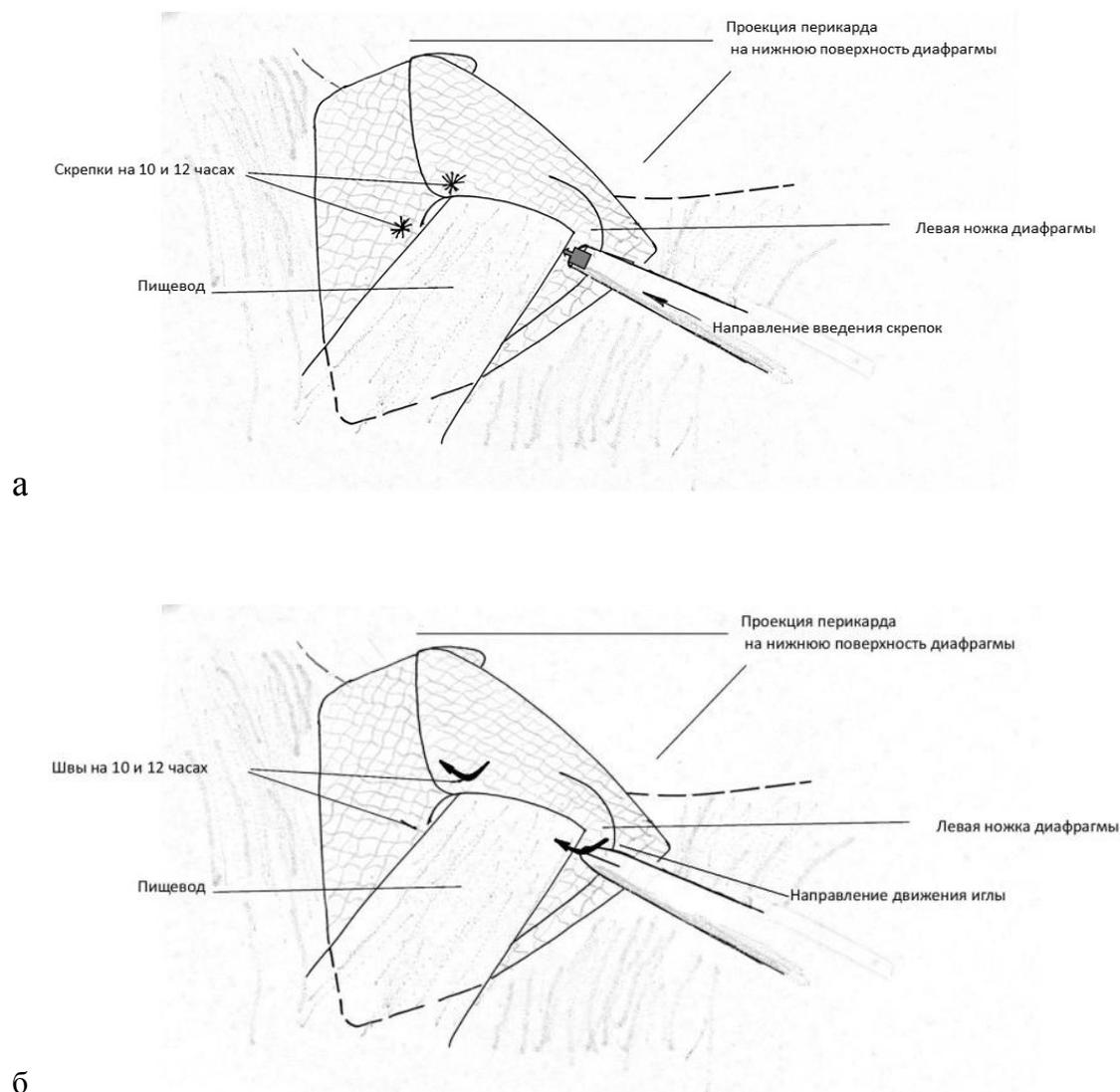


Рисунок 14 – Вектор воздействия при креплении импланта (а – вектор ввода скрепок при креплении импланта; б – направление хода иглы при креплении импланта)

В основу использования данной методики в клиническую практику легли результаты анатомических исследований на биоманекенах.

Практическая значимость заявленного способа подтверждается следующими клиническими примерами:

**Клинический пример 1.** Пациент Г., 56 лет, госпитализирован для планового оперативного лечения по поводу ГЭРБ, ГПОД 3 типа по анатомической классификации (смешанного), осложненной развитием ПБ (кишечная метаплазия, длинный сегмент). Из анамнеза: в течение 15 лет отмечал изжогу. 5 лет назад диагностирована ГПОД, наблюдался гастроэнтерологом. За месяц до оперативного лечения при ЭГДС диагностирован ПБ. При рентгенографии пищевода и желудка с барием – кардиальный отдел, дно и верхняя треть тела желудка находятся в грыжевом мешке в заднем средостении. В плановом порядке проведено оперативное лечение в объеме: лапароскопическая передняя и задняя крурорафия, пластика пищеводного отверстия диафрагмы с использованием сетчатого импланта, двусторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов. В ходе операции визуализировано расширенное до 6x7 см пищеводное отверстие диафрагмы. Выполнена передняя (один z-образный шов) и задняя (три z-образных шва) крурорафия с целью максимального уменьшения дефекта в диафрагме, приближения зоны прошивания к ножкам и уведения ее от перикарда. Имплант фиксирован к диафрагме изгибаемым герниостеплером, использованы рассасывающиеся скрепки. Прикрепление импланта проводилось согласно вышеописанной методике. В послеоперационном периоде осложнений, в том числе кардиальных, а также дисфагии, не отмечено. Через 2 месяца выполнена РЧА метаплазированных участков слизистой дистального отдела пищевода. При этом при контрольной ЭГДС: кардия смыкается; сужения, деформации в области пищеводно-желудочного перехода и кардии нет. За время наблюдения (12 месяцев) – признаков рецидива ГПОД не отмечено. После второй процедуры РЧА достигнута полная эрадикация метаплазированного эпителия.

**Клинический пример 2.** Пациентка Ф., 63 года, обратилась в клинику по поводу рецидива ГПОД, осложненного развитием ПБ (короткий сегмент, кишечная метаплазия). Из анамнеза: в течение 30 лет отмечает изжогу. За 7 лет до обращения в клинику диагностирована ГЭРБ, аксиальная ГПОД. По месту жительства выполнена лапароскопическая крурорафия, фундопликация по

Ниссену. Через 6 лет после операции при ЭГДС выявлен рецидив ГПОД (подтвержден при рентгенографии), осложнившийся развитием ПБ (очаг метаплазии в виде отдельного островка 10x10 мм). В клинике выполнено оперативное лечение в объеме: лапароскопия, адгезиолизис, задняя крурорафия, пластика пищеводного отверстия диафрагмы с использованием сетчатого импланта, двусторонняя рефундопликация по Тоупе на 270 градусов. Интраоперационно при ревизии: фундопликационная манжетка состоятельна. Выполнен адгезиолизис, мобилизация манжеты. Выделены ножки диафрагмы: швы ранее выполненной крурорафии состоятельны, пищеводное отверстие расширено до 4 см, края его рубцово-изменены. Выполнена задняя (3 z-образных шва) крурорафия. Имплант фиксирован к диафрагме с помощью ручного шва согласно вышеописанной методике. На 12 и 4 часах ход иглы – слева (относительно пациента) направо - в направлении от перикарда к пищеводу. Лоскуты сетки, расположенные на сухожильном центре диафрагмы, не фиксировались. В послеоперационном периоде отмечалась незначительная дисфагия в течение первых 7 послеоперационных суток. Через 3 месяца после операции при контрольной ЭГДС – самостоятельный регресс метаплазии. За 18 месяцев наблюдения – без рецидива ГПОД и ПБ.

### **3.3 Техника радиочастотной абляции слизистой пищевода**

Использовался РЧА аблятор Barrx HALO Flex производства Medtronic (рисунок 15). К аппарату, генерирующему электрические импульсы, подключался абляционный катетер, представляющий собой биполярный электрод. Могут использоваться баллонные (применяемые при обширном циркулярном сегменте) или фокальные (применяемые также при небольших по площади очагах) катетеры. Нами применялись фокальные катетеры Barrx 90 RFA (64 процедуры) и Barrx 60 RFA (20 процедур). Баллонные катетеры не использовались в связи с отмеченной в литературе большей частотой стриктур и перфораций и меньшей эффективностью [99].



Рисунок 15 – Аблятор Varix HALO Flex, использованный при проведении РЧА

Площадь абляции составляет 2.6 см<sup>2</sup> (20x13 мм) для 90 RFA и 1.6 см<sup>2</sup> (15x10 мм) для 60 RFA.

Катетер идет вне эндоскопа и оканчивается прямоугольным электродом, крепящимся на конец эндоскопа. Эндоскоп с катетером заводился в пищевод. Катетер позиционировался таким образом, чтобы область интереса на эндоскопическом изображении располагалась на 12 часах и дистально по отношению к краю абляционного катетера. Кончик эндоскопа сгибался для достижения контакта между катетером и слизистой. В случае воздействия в зоне складок в области субкардии, слизистая растягивалась на электроде и складки расправлялись. Аппарат снимал диагностический импеданс ткани и сигнализировал о достаточном соприкосновении с электродом. Автоматически предустанавливались необходимые выходные настройки (соответственно, 104 Вт и 12 Дж/см<sup>2</sup>). Толщина многослойного плоского эпителия пищевода в норме составляет 420-580 мкм (в среднем 490 мкм), толщина метаплазированного однослойного цилиндрического эпителия - 390-590 мкм (в среднем 500 мкм) [111]. Площадь и глубина воздействия на ткани определялись геометрией электрода и силой тока. Расчет силы и частоты тока производился автоматически компьютером аппарата. Настройки параметров воздействия при лечении заболеваний слизистых оболочек предполагали глубину воздействия до мышечной пластинки слизистой оболочки - 800-1000 мкм (рисунок 16) [183].

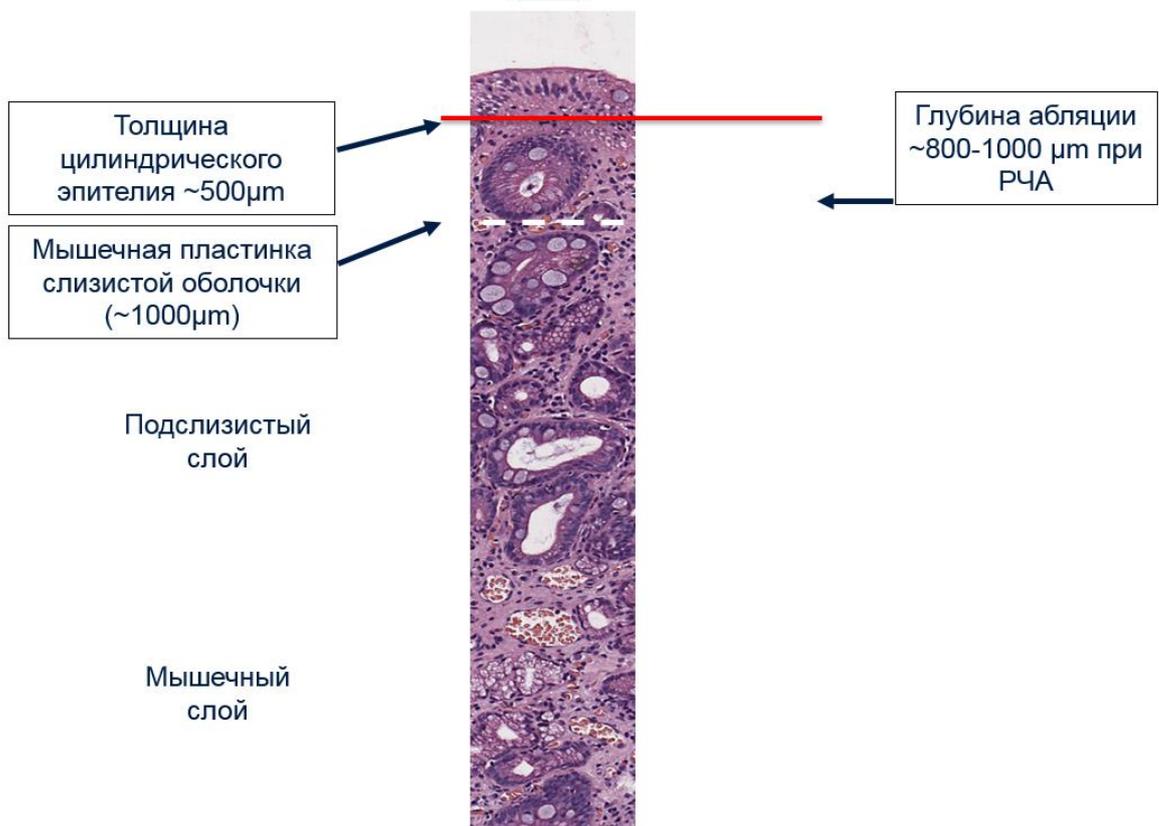
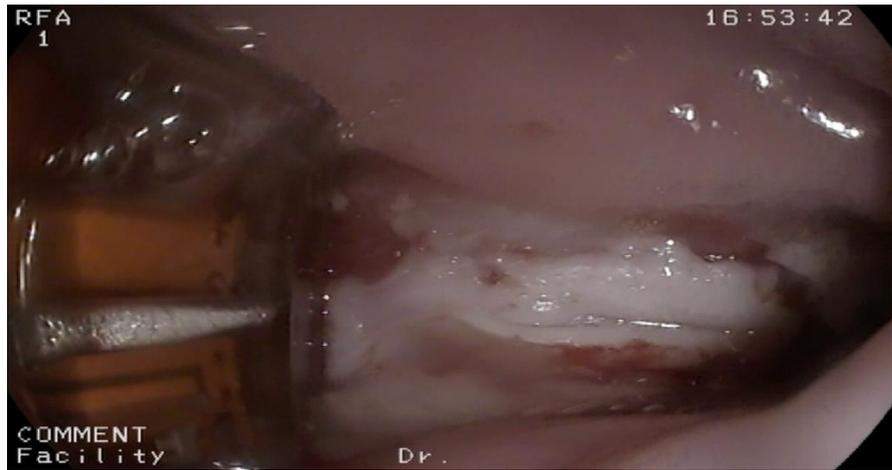


Рисунок 16 – Строение стенки пищевода и глубина воздействия при РЧА

Электрический ток проходил через ткань между полюсами биполярного электрода. В результате в ткани, непосредственно контактирующей с электродом, выделялось тепло, вызывая ее коагуляционный некроз (рисунок 17а). Производилась абляция всех видимых измененных участков дважды.

После этого коагулированные ткани счищались со стенки пищевода с помощью ирригации, аспирации и наконечника катетера (рисунок 17б). После этого производится повторная абляция необходимых участков (рисунок 17в).

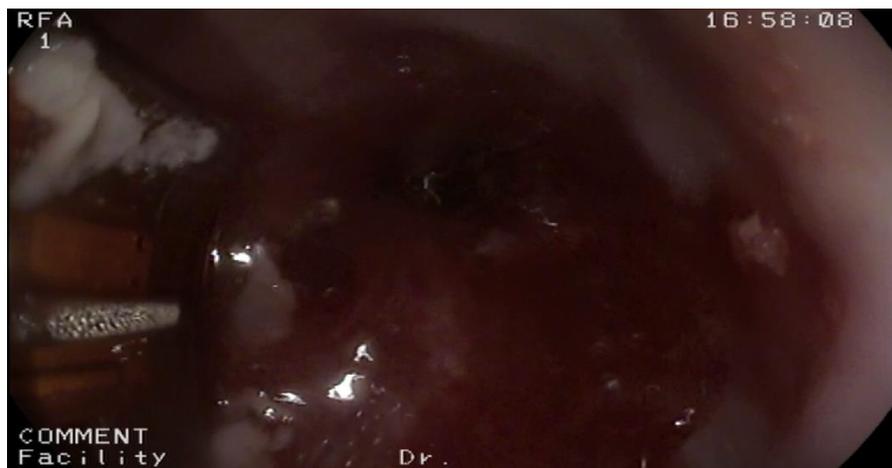
Процедура РЧА проводилась нами под внутривенной анестезией в условиях дневного стационара или с госпитализацией на 1 сутки.



а



б



в

Рисунок 17 – Этапы РЧА слизистой пищевода (а – абляция; б – удаление коагулированной слизистой; в – вид стенки пищевода после абляции)

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТТА**

### **4.1 Анализ патогенетической связи анамнестических данных с морфологическими особенностями пищевода Барретта**

В рамках исследования патогенетических особенностей ПБ с целью оценки их возможного влияния на лечебную тактику проводился анализ следующих патогенетических связей: характера гастроэзофагеального рефлюкса с типом метаплазии, наличия дуоденогастрального рефлюкса с типом метаплазии, длительности заболевания с типом метаплазии, длительности клинических проявлений с типом метаплазии.

Согласно данным литературы, наиболее значимым фактором в развитии цилиндроклеточной метаплазии является гастроэзофагеальный рефлюкс [37,90,207]. По данным P. Gillen, при кислой реакции рефлюктата метаплазия дистальной трети пищевода чаще характеризуется наличием эпителия кардиального или фундального типа, тогда как при превалировании щелочного дуоденального содержимого преобладают изменения по типу кишечной метаплазии [131].

Исходя из этого, исследовалась связь характера гастроэзофагеального рефлюкса с типом метаплазии (таблица 8). Как числовой показатель характера гастроэзофагеального рефлюкса использовался индекс Де-Мейстера. Данная величина характеризует длительность и количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов, и его более высокое значение, согласно предположению, может быть связано с развитием желудочного типа метаплазии.

Таблица 8 – Зависимость индекса Де-Мейстера и типа метаплазии

Характеристика		Индекс Де-Мейстера, Me (мин, макс)
Тип метаплазии	Желудочная	35,5 (2,5;192,1)*
	Кишечная	37,4 (9,7;161,2)*
	Смешанная	62,1 (34,5;237,5)*

\* $p > 0,05$  ( $p = 0,465$ ), различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Согласно полученным данным, связи между значением индекса Де-Мейстера и типом метаплазии не получено, что может свидетельствовать против предположения о связи типа гастроэзофагеального рефлюкса с типом метаплазии.

Также в рамках исследования влияния состава рефлюктата на тип метаплазии исследовалась связь наличия дуоденогастрального рефлюкса и типа цилиндрического эпителия (таблица 9). С.Г. Bremner et al. на экспериментальной модели показали, что в структуре метаплазированного эпителия бокаловидные клетки появляются только при добавлении в рефлюктат дуоденального содержимого [75]. Информацию о наличии дуоденогастрального рефлюкса получали из результатов рентгенологического и эндоскопического исследований.

Таблица 9 – Зависимость наличия дуоденогастрального рефлюкса и типа метаплазии

Характеристика		ДГР +, n=30		ДГР-, n=89	
		АБС	%	АБС	%
Тип метаплазии	Желудочная	15	50	41	46,1
	Кишечная	11	36,7	39	43,8
	Смешанная	4	13,3	9	10,1

\* $p > 0,05$  ( $p = 0.832$ ) различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Согласно полученным нами данным, наличие дуоденогастрального рефлюкса не влияет на тип метаплазии ( $p = 0.832$ ). Таким образом, результаты не подтверждают данные о том, что кишечная метаплазия возникает как

адаптационный механизм к повреждающему действию на слизистую пищевода желчных кислот.

С учетом литературных данных о том, что желудочная и кишечная метаплазия являются последовательными стадиями процесса, исследовалась связь между длительностью заболевания и типом метаплазии, длительностью клинических проявлений и типом метаплазии и возрастом пациента и типом метаплазии (таблицы 10,11,12). Проверялась гипотеза о том, что более длительное течение заболевания может быть связано с большей вероятностью формирования кишечной метаплазии.

Таблица 10 – Зависимость возраста пациента и типа метаплазии

Характеристика		Средний возраст, лет, $\mu \pm \sigma$
Тип метаплазии	Желудочная	43,9 $\pm$ 11,4*
	Кишечная	45,3 $\pm$ 13,7*
	Смешанная	42 $\pm$ 5,5*

\* $p > 0,05$  ( $p = 0,914$ ), различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Таблица 11 – Зависимость длительности заболевания и типа метаплазии

Характеристика		Срок установления диагноза, месяцев, Ме (мин, макс)
Тип метаплазии	Желудочная	2,5 (1;120)*
	Кишечная	3 (1;24)*
	Смешанная	7,5 (1,120)*

\* $p > 0,05$  ( $p = 0.232$ ), различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Таблица 12 – Зависимость длительности клинических проявлений и типа метаплазии

Характеристика		Длительности клиники, месяцев, Ме (мин, макс)
Тип метаплазии	Желудочная	36 (1;540)*
	Кишечная	60 (2;540)*
	Смешанная	48 (6;420)*

\* $p > 0,05$  ( $p = 0,319$ ), различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Таким образом, связи между длительностью заболевания и типом метаплазии, длительностью клинических проявлений и типом метаплазии, возрастом пациента и типом метаплазии не отмечено.

#### 4.2 Результаты экспериментального анатомического исследования

Для оптимизации оперативных приемов, направленных на профилактику повреждения сердца и перикарда при фиксации сетчатого импланта при пластике пищеводного отверстия диафрагмы, выполнены экспериментальные исследования на биоманекенах (методика описана в разделе 2.8).

При исследовании толщины диафрагмы в различных точках и вероятности проникновения такеров в полость перикарда получены следующие результаты.

В серии I при использовании разработанной методики в местах фиксации сетки по краю отверстия толщина диафрагмы (ее ножек) составляла в среднем 5,0 мм (от 4,5 до 5,6 мм) и не зависела от типа телосложения (рисунок 18). При введении скрепки высотой 4,1 мм перпендикулярно диафрагмальным ножкам ни в одном случае из 6 проникновения в полость перикарда не зафиксировано (рисунок 19).

В серии II при использовании методики-прототипа в местах фиксации сетки по ее наружному краю толщина диафрагмы составляла в среднем 2,9 мм (от 2,5 до 3,5 мм) и не зависела от типа телосложения (рисунок 20). При введении скрепки

высотой 4,1 мм перпендикулярно поверхности диафрагмы в 3 случаях из 6 скрепка проникала в полость перикарда (рисунок 21).

Сравнительные результаты крепления импланта в различных точках представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Особенности крепления импланта в различных точках

Показатель	По краю отверстия импланта	По наружному краю импланта	P
Толщина диафрагмы, мм, $\mu\pm\sigma$	5,0 $\pm$ 0,2*	2,9 $\pm$ 0,1*	0,041
Количество такеров, проходящих диафрагму насквозь, n (%)	0 (0) *	3 (50) *	0,047

\* $p < 0.05$ , различия между сравниваемыми группами статистически достоверны

Таким образом, разработанный способ фиксации обладает существенно большей безопасностью в сравнении с используемым в серии II.

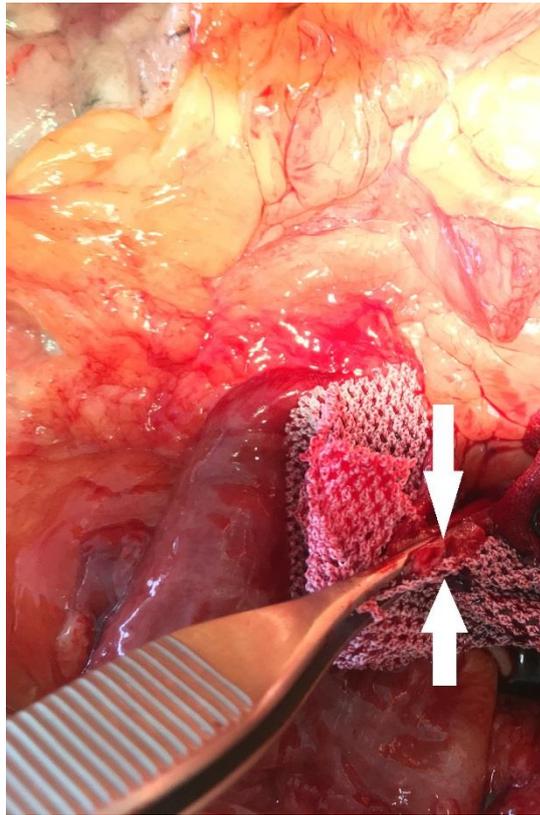


Рисунок 18 – Толщина диафрагмы в точках фиксации по внутреннему краю импланта (в области ножек) в среднем 5,0 мм (от 4,5 до 5,6 мм)



Рисунок 19 – Вид со стороны перикарда после при фиксации импланта по методике, взятой за прототип: такер выступает в полость перикарда

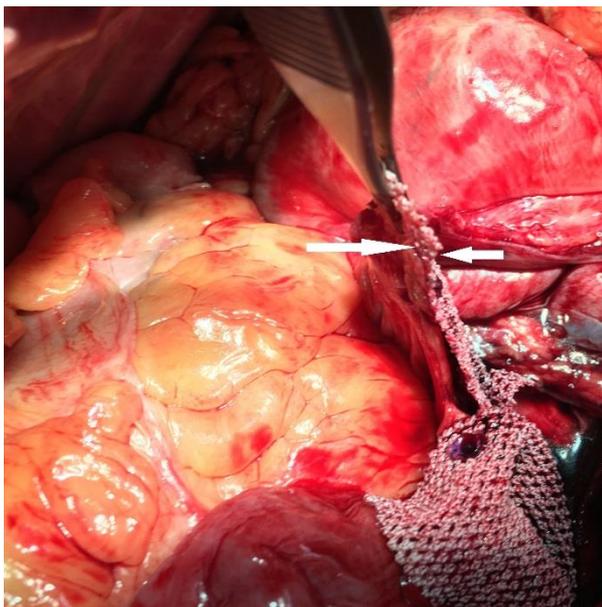


Рисунок 20 – Толщина диафрагмы в точках фиксации по наружному краю импланта в среднем 2,9 мм (от 2,5 до 3,5 мм)



Рисунок 21 – Вид со стороны перикарда после при фиксации импланта по разработанной методике: поверхность перикарда интактна

### 4.3 Анализ интраоперационных особенностей и ближайших результатов антирефлюксных оперативных вмешательств при пищеводе Барретта

Сравнение результатов лечения проводилось в 3 группах, сформированных исходя из пройденного лечения (РЧА изолированно; ФП изолированно; ФП с последующей РЧА), описанных в разделе 2.1.

Для подтверждения статистической однородности групп I, II и III, сформированных в зависимости от тактики лечения, проводилось их сравнение по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика групп пациентов по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний

Показатель	Группа I РЧА, РЧА+ФП, n=40	Группа II ФП, n=39	Группа III ФП+РЧА, n=40	p
Средний возраст, лет, $\mu \pm \sigma$	40,7 $\pm$ 12,6*	42 $\pm$ 11,7*	47 $\pm$ 11,6*	0,356
Мужчины, n (%)	21 (52,5)*	27 (69,2)*	26 (65)*	0,714
Женщины, n (%)	19 (47,5)*	12 (30,9)*	14 (35)*	0,345
Наличие сопутствующей патологии, n (%)	23 (57,5)*	37 (94,9)*	37 (92,5)*	0,211

\* $p > 0.05$ , различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Характеристика сопутствующих заболеваний по группам представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Характер и частота сопутствующих заболеваний

Показатель	Группа I РЧА, РЧА+ФП, n=40		Группа II ФП, n=39		Группа III ФП+РЧА, n=40	
	АБС	%	АБС	%	АБС	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости, гипертоническая болезнь и др.)	5	7,5*	14	35,9*	11	27,5*
Заболевания ЖКТ (гастрит, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки)	14	35*	30	76,9*	36	90*
Заболевания щитовидной железы	-	-	5	12,8	2	5
Заболевания почек (нефролитиаз, нефропатии различной этиологии и др.)	2	5*	6	15,4*	5	12,5*
Ожирение	-	-	7	17,9	8	20
Сочетание 2 и более заболеваний	10	25*	17	43,6*	18	45*

\* $p > 0,05$ , ( $p = 0,212$ ), различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Характеристика групп пациентов по параметрам основного заболевания представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Данные обследования у пациентов с ГЭРБ по группам

Характеристика		Группа I РЧА, РЧА+ФП, n=40		Группа II ФП, n=39		Группа III ФП+РЧА, n=40		p
		АБС	%	АБС	%	АБС	%	
Наличие ГПОД		14	35*	37	94,9*	38	95*	0,23
Размер очагов метаплазии	Высота, μ±σ, см	1,2±0,8*		1,1±0,8*		1,5±1,1*		0,14
	Длина, μ±σ, см	1,1±0,8*		0,75±0,3*		1,3±0,7*		0,37
Тип метаплазии	Желудочная	21	52,5*	15	38,5*	21	52,5*	0,414
	Кишечная	12	30*	24	61,5*	15	37,5*	
	Смешанная	7	17,5*	0	0*	4	10*	
Наличие дуоденогастрального рефлюкса		14	35*	6	15,4*	11	27,5*	0,316
Данные рН-метрии:								
Индекс Де-Мейстера		15.7±9.3*		55.3±27.7*		66.9±39.7*		0,63
Данные манометрии:								
Наличие сегментарного эзофагоспазма		27	67,5*	22	56,4*	23	57,5*	0,437
Наличие неэффективной моторики пищевода		31	77,5*	16	41,0*	17	42,5*	

\*p>0,05, различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

Таким образом, исследуемые группы были сравнимы между собой по характеристикам основного заболевания.

Как видно из таблиц 14-16, исследуемые группы были сравнимы между собой по полу и возрасту, а также по характеристикам основного и сопутствующих заболеваний.

В рамках исследования выполнено 92 антирефлюксные операции у 91 пациента: 12 – в группе I вторым этапом, 40 у 39 пациентов – в группе II (1 пациент оперирован повторно в связи с рецидивом ГПОД) и 40 – в группе III (первым этапом).

Во всех случаях объем операции представлял собой лапароскопическую крурорафию, двустороннюю фундопликацию по Тоупе на 270 градусов, по показаниям – пластику пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом.

Интраоперационные особенности представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Особенности при фундопликации

		Пациенты (n=92)
Размер дефекта в диафрагме, см $\mu\pm\sigma$		4.3 $\pm$ 1.3
Крурорафия, n(%)		92 (100)
Число швов, $\mu\pm\sigma$		2,9 $\pm$ 1,3
Пластика сетчатым имплантом, n(%)		12 (13,0)
Способ крепления импланта	Швы, n(%)	1(8,3)
	Protack, n(%)	1
	Relia Tack, n(%)	10
Симультанные вмешательства, n(%)		17 (17,7)
Длительность основного этапа операции, мин, $\mu\pm\sigma$	Без пластики сетчатым имплантом	52 $\pm$ 11,4
	С пластикой сетчатым имплантом	61 $\pm$ 9,3
Длительность госпитализации, койко-дней, $\mu\pm\sigma$		3 $\pm$ 1,1

Размер грыжевого дефекта в диафрагме составил в среднем  $4.3 \pm 1.3$  см. Всем пациентам выполнялась задняя или передняя и задняя крурорафия. Мы придерживаемся позиции, что крурорафия является абсолютно необходимым компонентом операции, так как игнорирование этого этапа - одна из основных причин рецидивов заболевания. Используемая нами методика предполагает отсутствие крурорафии только при укорочении пищевода 2 степени (таких случаев в исследуемой группе не отмечено). Кроме того, во время пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом крурорафия позволяет приблизить зону фиксации импланта к ножкам и увести ее на безопасное расстояние от перикарда. При крурорафии выполнялось в среднем  $2,9 \pm 1,3$  швов.

Пластика пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом внедрена в клиническую практику с 2014 года. Она выполнена 12 пациентам. Показаниями для установки импланта служил размер дефекта в диафрагме более 5 см, слабость и дисплазия тканей пищеводного отверстия диафрагмы и рецидивные ГПОД.

Во всех случаях выполнялась двухсторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов.

Длительность основного этапа операции при вмешательстве без пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом составила в  $52 \pm 11,4$  мин, с пластикой сетчатым имплантом  $61 \pm 9,3$  мин.

Кровопотеря составила в среднем  $62 \pm 20,1$  мл. Конверсия лапароскопического доступа на открытый не потребовалась ни в одном случае.

При наличии сопутствующей хирургической патологии предпочтение отдавалось симультанным вмешательствам. Выполненные сочетанные хирургические вмешательства представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Выполненные сочетанные хирургические вмешательства

Тип вмешательства	Пациенты (n = 92)	
	АБС	%
Холецистэктомия	5	5,4
Пластика пахового канала	4 (двусторонняя у 2 пациентов)	4,3
Краевая резекция желудка	1	1,1
Промонтофиксация	1	1,1
Миомэктомия	1	1,1
Флебэктомия	1	1,1
Кольпоперинеолеваторопластика	1	1,1

Из таблицы видно, что наиболее часто выполняемым вмешательством в рамках симультанной операции была лапароскопическая холецистэктомия.

Средний койко-день для антирефлюксного этапа лечения составил  $3 \pm 1,1$  дня.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода отмечена 1 гематома передней брюшной стенки и 1 обострение хронического бронхита, общее количество осложнений – 2,2%.

В раннем послеоперационном периоде только 2 из 79 пациентов (2,5%) отмечали дисфагию, в дальнейшем эти явления регрессировали. Время восстановления нормального глотания у них составило соответственно 4 и 7 дней. Данного результата позволили добиться: прием, позволяющий профилактировать чрезмерное сужение пищеводного отверстия диафрагмы при крурорафии, и выбранная методика фундопликации по Тоупе на 270 градусов.

При крурорафии соблюдалось условие: после затягивания последнего шва в пищеводное отверстие диафрагмы должен свободно проходить 5 мм инструмент (рисунок 22).

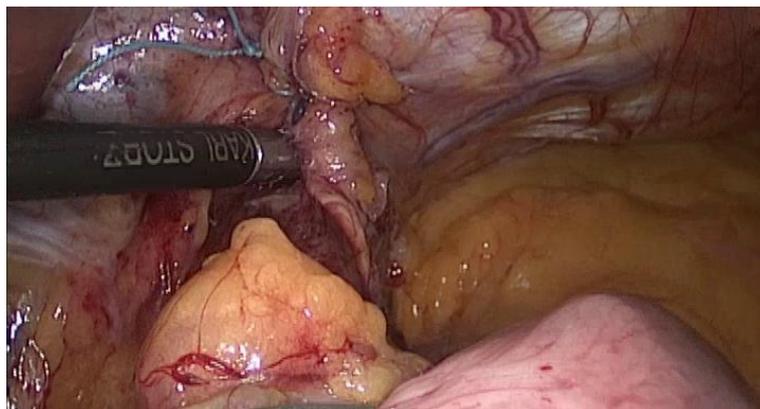


Рисунок 22 – Оценка диаметра пищеводного отверстия диафрагмы после крурорафии с помощью 5 мм инструмента

При лечении ПБ преимуществом парциальных фундопликаций является возможность выполнения после нее эндоскопической абляции благодаря тому, что складки в области пищеводно-желудочного перехода могут быть полностью расправлены на электроде. Таким образом первым этапом устраняется этиологический фактор и создаются оптимальные условия для регенерации эпителия. После полных фундопликаций расправление складок невозможно, что сопровождается неполной эрадикацией либо требует выполнения эндоскопической абляции до антирефлюксного этапа. В этом случае восстановление неосквозного эпителия происходит в условиях сохраняющегося рефлюкса.

Осложнений, связанных с компрессией или повреждением заднего блуждающего нерва, также не отмечено. Этого позволила добиться четкая его визуализация при выделении стенки пищевода, препаровка между ним и стенкой пищевода и исключение захвата его в шов при крурорафии (рисунок 23).

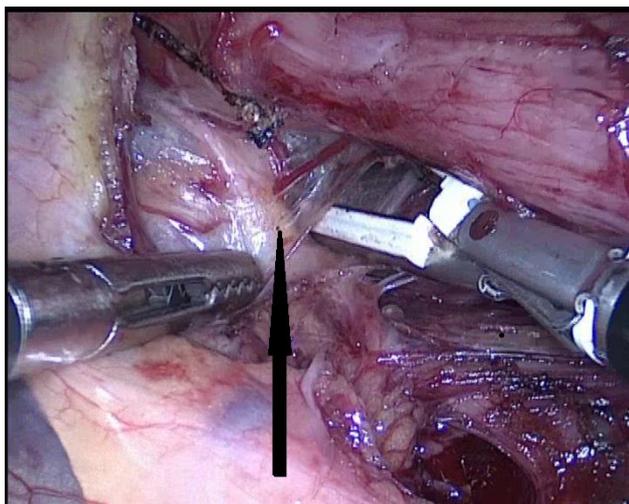


Рисунок 23 – Выделение задней стенки пищевода. Диссекция между пищеводом и задним блуждающим нервом (отмечен стрелкой)

Следует отметить, что в 3 случаях (1 из группы I и 2 из группы III), когда антирефлюксное вмешательство выполнялось по поводу недостаточности кардии при отсутствии рентгенологических признаков ГПОД, интраоперационно выявлено расширение пищеводного отверстия диафрагмы и смещение кардиального отдела желудка в грудную полость.

**Клинический пример 3.** Пациентка К., 41 год, обратилась в клинику в связи с выраженной изжогой. При ЭГДС отмечена недостаточность кардии и единичный очаг 1x1,5 см в дистальном отделе пищевода, взята биопсия. Гистологическое заключение: ПБ, кишечная метаплазия. При рН-метрии пищевода: за сутки 154 кислых рефлюкса, из них 23 длительных, 10 в верхней трети. Индекс Де-Мейстера 164. При манометрии – нормальная моторика пищевода. При рентгенографии пищевода и желудка с барием – недостаточность кардии, признаков ГПОД не выявлено. Первым этапом выполнялась лапароскопическая круорофия, двусторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов. Интраоперационно отмечено: пищеводное отверстие диафрагмы расширено до 3,5x4 см, кардиальный отдел желудка в грудной полости, при тракции смещается в брюшную полость. Таким образом, интраоперационно диагностирована скользящая аксиальная ГПОД. После операции изжога регрессировала, через 3 месяца выполнена РЧА слизистой пищевода, достигнута

полная эрадикация метаплазии. За время динамического наблюдения (1 год) – без рецидива.

Данный пример иллюстрирует, что учитывая не стопроцентную чувствительность методов диагностики ГПОД, в ряде случаев при осложненной ГЭРБ на фоне недостаточности кардии (без ГПОД) антирефлюксные оперативные вмешательства также целесообразны и эффективны.

Через 3 месяца после антирефлюксной операции среди жалоб отмечено: редкая изжога у 2 (2,2%) пациентов, отрыжка воздухом у 8 (8,7%) пациентов, незначительные боли в эпигастрии у 10 (10,9%) пациентов.

В группах II и III при контрольной ЭГДС через 3 месяца после антирефлюксного этапа (первого или единственного) у 62 (78,5%) из 79 пациентов эндоскопическая картина пищевода осталась без существенных изменений, у 15 (19,0%) пациентов очаги уменьшились в размерах, у 2 (2,5%) пациентов достигнут полный регресс метаплазии (рисунок 24).

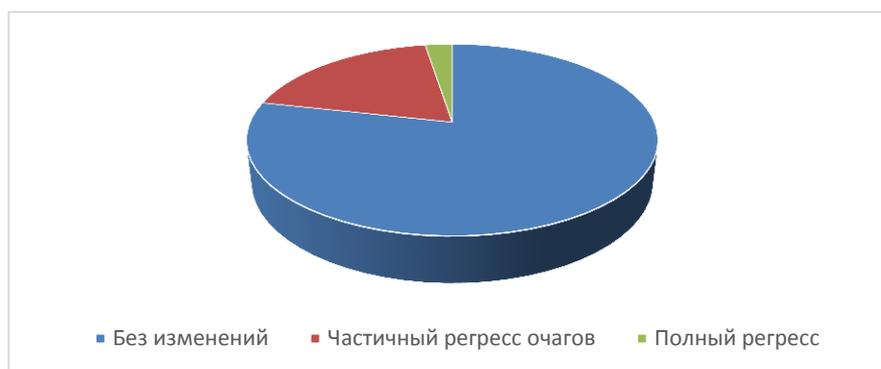


Рисунок 24 – Результаты ЭГДС через 3 месяца после фундопликации

#### 4.4 Анализ ближайших результатов эндоскопического лечения пищевода Барретта

Среди методов эндоскопической деструкции слизистой выбран метод РЧА как имеющий наилучший профиль безопасности на сегодняшний день. Показаниями для РЧА служило наличие ПБ, при любой протяженности сегмента

метаплазии и любом гистологическом типе. В случае, когда РЧА проводилась вторым этапом, интервал после антирефлюксной операции составлял от 2 месяцев. В случае выполнения антирефлюксного оперативного вмешательства вторым этапом интервал между этапами составлял от 3 месяцев.

В общей сложности проведено 84 процедуры РЧА у 80 пациентов.

Процедура РЧА проводилась нами под внутривенной анестезией в условиях дневного стационара (31 процедура) или с госпитализацией на 1 сутки (53 процедуры).

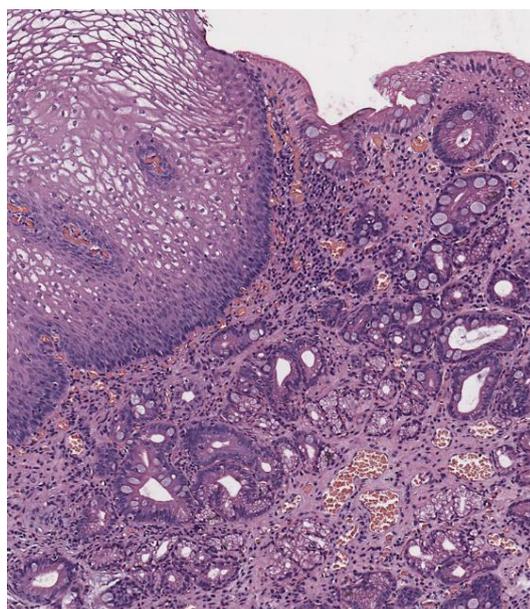
Среднее время проведения процедуры составило 33,7±14,2 мин.

После процедуры РЧА в 70 (83,3%) случаях пациенты предъявляли жалобы на незначительную боль в эпигастрии и за грудиной, не требовавшие назначения анальгетиков, сохранявшиеся до 7 дней. После 6 (7,1%) процедур пациентами отмечена выраженная боль и лихорадка до 38,0 в течение 1 суток. У всех этих пациентов был длинный сегмент и, соответственно, большая площадь абляции. После процедуры 1 (1,2%) пациентом отмечена дисфагия, наблюдавшаяся в течение 2 недель, обусловленная явлениями эзофагоспазма и впоследствии регрессировавшая. Данные симптомы мы объединяли понятием «постабляционный синдром». Осложнений, в том числе стриктур, кровотечений, перфораций, после проведения РЧА нами не отмечено.

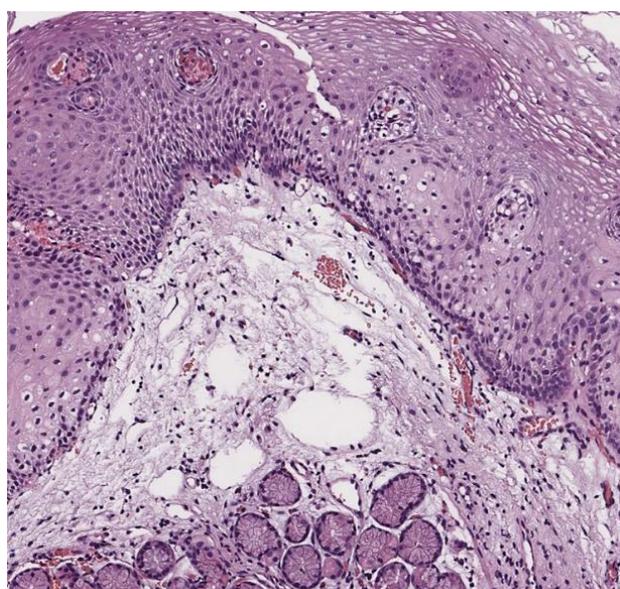
При контрольной ЭГДС через 3 месяца после первой процедуры РЧА у 78 (97,5%) пациентов отмечен полный регресс эндоскопических признаков метаплазии слизистой пищевода (рисунки 25,26,27), у 2 пациентов отмечена неполная эрадикация очагов метаплазии за 1 сеанс (рисунок 28). У обоих пациентов имелся сегмент метаплазии C10M10 на фоне ГПОД (первым этапом у обоих выполнена фундопликация). В обоих случаях при ЭГДС через 3 месяца после процедуры отмечены островки метаплазии до 1,5 см в максимальном измерении, после второй процедуры РЧА достигнута полная эрадикация метаплазии.



Рисунок 25 – ЭГДС-картина слизистой пищевода до и через 3 месяца после РЧА: полная эрадикация метаплазии

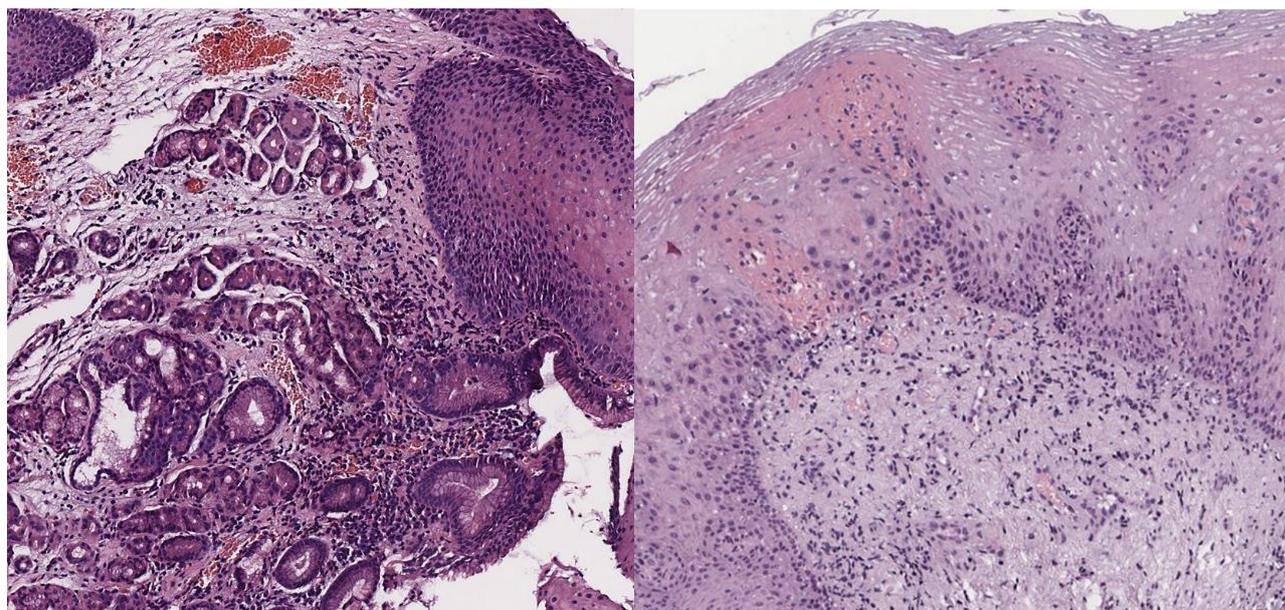


а



б

Рисунок 26 – Микрофотографии слизистой пищевода до и после РЧА (а – слизистая пищевода до лечения, кишечная метаплазия: в слизистой оболочке железистые структуры, выстланные эпителием кишечного типа с многочисленными бокаловидными клетками; б – через 6 месяцев после РЧА, полная эрадикация метаплазии: фрагмент стенки пищевода, покрытый многослойным плоским эпителием со слабым паракератозом)



a

b

Рисунок 27 – Микрофотографии слизистой пищевода до и после РЧА (а – слизистая пищевода до лечения, желудочная метаплазия: в слизистой оболочке гиперплазия клеток поверхностного эпителия желудочного типа. В собственной пластинке группы желез кардиального типа; б – через 6 месяцев после РЧА, полная эрадикация метаплазии: фрагмент стенки пищевода, с очаговой гиперплазией и десквамацией многослойного плоского эпителия)



Рисунок 28 – ЭГДС-картина слизистой пищевода до и через 3 месяца после РЧА: неполная эрадикация метаплазии

#### 4.5 Сравнительная оценка результатов лечения в группах с различной лечебной тактикой

Минимальный срок наблюдения за пациентами составил 1 год, максимальный – 7 лет.

Данные об эффективности лечения представлены в таблице 19.

За весь период наблюдения в группе II после антирефлюксной операции как единственного компонента лечения полный регресс метаплазии достигнут у 6 из 39 пациентов (15,4%). У пациентов, лечение которых включало РЧА (группы I и III), эрадикация метаплазии достигнута во всех случаях (эффективность 100%), различия между группами статистически достоверны. Прогрессирования в виде развития дисплазии не зарегистрировано ни в одном случае.

Вторая процедура РЧА потребовалась у 1 пациента в группе I и у 2 пациентов в группе III, различия статистически недостоверны.

Таблица 19 – Сравнение эффективности лечения ПБ  
(сроки наблюдения от 1 года до 7 лет)

Показатель	Группа I РЧА, РЧА+ФП, n=40		Группа II ФП, n=39		Группа III ФП+РЧА, n=40		p
	АБС	%	АБС	%	АБС	%	
Эффективность терапии, n(%)	40*	100	6*	15,4	40*	100	<0.01
Количество пациентов с повторными сеансами РЧА, n(%)	1**	0	-	-	2**	5	1

\*p<0,01, различия между сравниваемыми группами статистически достоверны

\*\*p>0,05, различия между сравниваемыми группами статистически недостоверны

В отдаленном послеоперационном периоде после антирефлюксных оперативных вмешательств возможны такие осложнения, как дисфагия, gas-bloat

синдром, гастростаз и диарея, связанные с повреждением или сдавлением блуждающего нерва, рецидив ГПОД и рецидив метаплазии.

Дисфагии, gas-bloating синдрома в отдаленном послеоперационном периоде не отмечал ни один из пациентов. Осложнений, связанных с компрессией или повреждением заднего блуждающего нерва, также не отмечено.

Различали понятие «рецидив ГПОД», «рецидив ГЭРБ» и «рецидив ПБ». Рецидивом ГПОД считали подтвержденную рентгенологически вновь возникшую ГПОД, с клиническими проявлениями или без них. Рецидивом ГЭРБ – возобновление клинической симптоматики различной степени выраженности, без или с рецидивом ГПОД.

Данные о частоте рецидивов заболевания и сохраняющейся необходимости приема ИПП представлены в таблице 20.

Рецидив ГПОД развился у 2 (2,2%) пациентов (1 из группы II и 1 из группы III). Анализ случаев рецидивов ГПОД приведен в главе 4.4.1. Рецидив ГЭРБ среди всех перенесших антирефлюксные операции развился у 13 (14,3%) пациентов.

Рецидивом ПБ считали появление очагов метаплазии повторно после зарегистрированной полной эрадикации. Факт рецидива устанавливался только после гистологического подтверждения.

Частота рецидивов ПБ и частота возобновления приема пациентами ИПП (показатель, ассоциированный с частотой рецидивов ГЭРБ) представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Частота рецидивов ПБ и возобновления терапии ИПП

Показатель	Группа I РЧА, РЧА+ФП, n=40		Группа II ФП, n=39		Группа III ФП+РЧА, n=40	
	АБС	%	АБС	%	АБС	%
Рецидив пищевода Барретта, n(%)	2*	5	0*	0	0*	0
Необходимость приема блокаторов протонной помпы, n(%)	38*	95	7*	17,9	6*	15

\* $p < 0.05$ , различия между сравниваемыми группами статистически достоверны ( $p = 0.019$ )

За весь период наблюдения рецидив ПБ развился у 2 пациентов. Оба пациента принадлежали к группе 1 и на момент развития рецидива прошли только эндоскопический этап лечения. Анализ случаев рецидивов ПБ приведен в главе 4.4.2. Таким образом, в группе 1 частота рецидивов составила 5%, в группах 2 и 3 – 0%, различия статистически достоверны.

Частота необходимости приема ИПП составляла 17,9% для группы II и 15% для группы III. Данный показатель собирательный и имеет связь с частотой рецидивов ГЭРБ и рецидивов ПБ.

Таким образом, максимальная эффективность отмечена в группах I и III (у пациентов, прошедших РЧА), наименьшая частота рецидивов – в группах II и III (у пациентов, которым было выполнено антирефлюксное оперативное вмешательство).

#### **4.6 Анализ случаев рецидивов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы**

Согласно данным литературы, частота рецидивов ГПОД составляет от 2 до 5% [37,123]. Важно отметить, что рецидив ГПОД зависит от типа пластики грыжевых ворот и не зависит от типа фундопликации. Наиболее часто они

развиваются после пластики местными тканями в случае больших размеров грыжевого дефекта [94]. Исследования результатов пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатыми имплантами показали ее преимущества [123].

При анализе нашего предшествующего опыта антирефлюксных вмешательств (с 1996 года) выявлен ряд закономерностей. В 1996-2002 гг. количество рецидивов составляло 2,7%. На тот момент выполнялись оперативные вмешательства преимущественно по поводу грыж I типа с размером грыжевых ворот до 5 см. В 2003-2014 гг. начали выполняться оперативные вмешательства по поводу грыж I типа с размером грыжевых ворот более 5 см и грыж II типа. На этом фоне общее количество рецидивов составило 5,1%. С 2014 года в клиническую практику внедрена пластика пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом (выполнена у 45 пациентов). В результате этого общее количество рецидивов снижено до 2,54%, а именно 2,67% после пластики местными тканями при грыжах I типа с размером грыжевых ворот до 5 см и 0% рецидивов после пластики сетчатым имплантом при грыжах I типа с размером грыжевых ворот более 5 см и грыжах II типа.

В данном исследовании зарегистрировано 2 (2,2%) рецидива ГПОД. Оба случая возникли после пластики местными тканями по поводу грыж III типа, проводившихся до 2014 года. Сроки развития рецидива составили от 2 и 4 лет. Оба рецидива диагностированы при ЭГДС и подтверждены при рентгенологическом исследовании. Ни один из рецидивов ГПОД не сопровождался рецидивом ПБ.

У одного из пациентов на фоне рецидива не отмечалось никаких клинических проявлений, изменений слизистой пищевода в виде рефлюкс-эзофагита также не зарегистрировано, в отношении него предпринята тактика динамического наблюдения. Второму пациенту выполнена повторная антирефлюксная операция.

**Клинический пример 4.** Пациент Ш., 43 лет, проходил хирургическое лечение по поводу ГПОД, ПБ (короткий сегмент, кишечная метаплазия) в объеме антирефлюксного оперативного вмешательства. У пациента имелась грыжа III

типа с перемещением в заднее средостение кардиального отдела, дна и  $\frac{1}{2}$  тела желудка (рисунок 29). Размер грыжевого дефекта составлял 6 см, но операция выполнялась до внедрения в клиническую практику пластики ПОД сетчатым имплантом. Короткий сегмент ПБ регрессировал самостоятельно и через 1 год после операции при ЭГДС патологических изменений слизистой пищевода не отмечено. Через 4 года после фундопликации отмечена анемия с уровнем гемоглобина 89 г/л. Клинических проявлений ГЭРБ пациент не отмечал. При ЭГДС, а затем, при рентгенологическом исследовании была выявлена транслокация манжетки выше пищеводного отверстия диафрагмы и эрозивный рефлюкс-эзофагит (рисунки 30,31). После исключения других причин анемии выполнена в плановом порядке крурорафия, пластика пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом, рефундопликация по Тоупе на 270 градусов. При интраоперационной ревизии отмечено, что швы предыдущей крурорафии состоятельны, однако пищеводное отверстие диафрагмы растянуто до 4,5 см (рисунок 32). Манжетка при этом не разрушена, но деформирована вследствие нахождения в грыжевом мешке. Ранний и отдаленный послеоперационный период без осложнений, рефлюкс-эзофагит и анемия регрессировали.

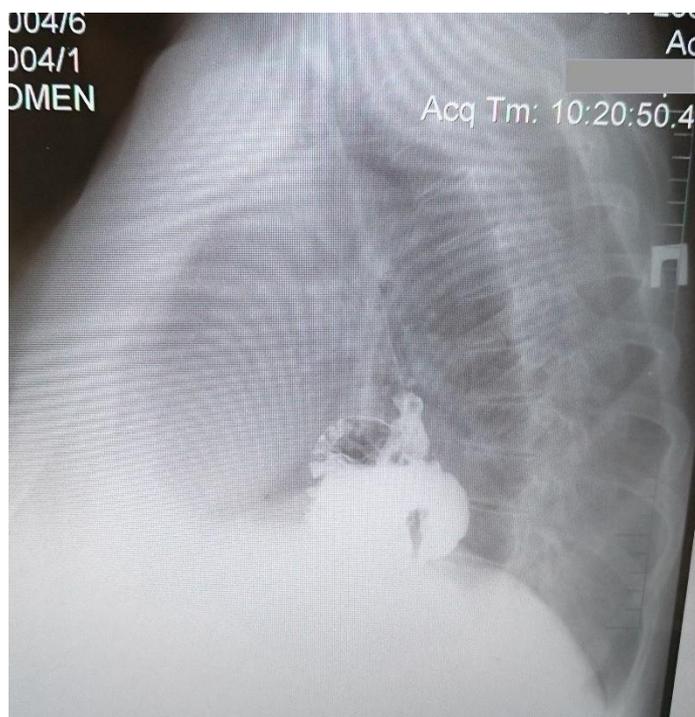


Рисунок 29 – Рентгенограмма пациента Ш. до первой операции. ГПОД тип III



Рисунок 30 – Рентгенограмма пациента Ш. через 4 года после оперативного лечения. Рецидив ГПОД



Рисунок 31 – Картина ЭГДС пациента Ш. через 4 года после оперативного лечения. Рецидив ГПОД. Эрозивный рефлюкс-эзофагит



Рисунок 32 – Интраоперационное фото зоны пищеводно-желудочного перехода пациента Ш. при рефундопликации – растянутое ПОД при сохранной крурорафии, сохранившаяся фундопликационная манжетка

#### **4.7 Анализ случаев рецидивов пищевода Барретта**

Рецидив ПБ после полной эрадикации развился у 2 пациентов. Оба пациента на момент рецидива прошли только эндоскопический этап лечения. У одного из них после повторной процедуры РЧА достигнут положительный эффект в виде эрадикации метаплазии. Описание клинического случая второй пациентки представлено далее.

**Клинический пример 5.** Пациентка Х., 44 года, проходила эндоскопическое лечение по поводу ПБ (короткий сегмент, кишечная метаплазия) (рисунок 33). Признаков ГПОД при рентгенологическом исследовании не выявлено. После первого сеанса РЧА сохранялся островок метаплазии до 1 см в диаметре. Выполнен второй сеанс РЧА с полной эрадикацией. Через 6 месяцев после второго сеанса РЧА вновь отмечен очаг желудочной эктопии (рисунок 34), который самостоятельно регрессировал после выполненной впоследствии по месту жительства парциальной фундопликации по Тоупе на 180 градусов, выполненной по месту жительства.



Рисунок 33 – Картина ЭГДС пациентки X. до лечения

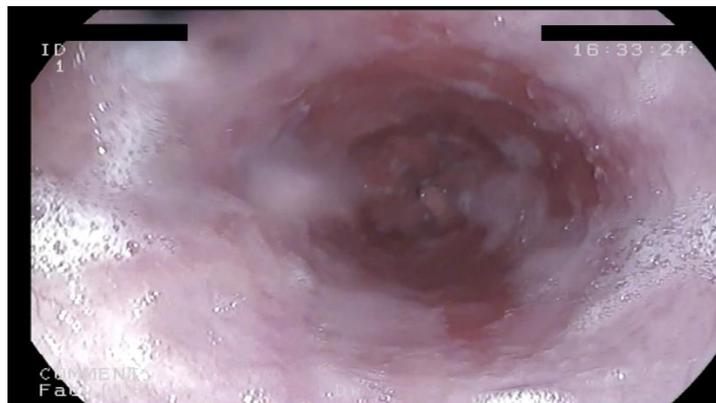


Рисунок 34 – Картина ЭГДС пациентки X. через 6 месяцев после 1 процедуры РЧА – рецидив пищевода Барретта

#### **4.8 Оценка качества жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде**

Одним из важных компонентов исследования является сравнение качества жизни больных до лечения с послеоперационными показателями.

Для оценки клинической эффективности лечения оценено по шкале GERD-HRQL качество жизни 119 пациентов из трех исследуемых групп. У пациентов из группы I, которым выполнялось после РЧА антирефлюксное вмешательство, качество жизни оценивалось до второго этапа.

Опросник GERD-HRQL используется для выявления и оценки характерных для ГЭРБ жалоб. Анкета состоит из 10 вопросов, после ответа на которые оценивается суммарный балл. Меньшие значения отражают лучший результат.

За сохраняющиеся симптомы ГЭРБ (выраженность изжоги и ее влияние на качество жизни) отвечают преимущественно вопросы 1-6.

В группах 2 и 3 после лечения отмечено значимое улучшение качества жизни.

Таблица 21 – Изменения качества жизни у пациентов групп сравнения с использованием опросника GERD-HRQL

Показатель	РЧА, РЧА+ФП, n=40	ФП n=39	ФП+РЧА, n=40
До лечения, баллов, $\mu \pm \sigma$	19,3 $\pm$ 9,1*	24 $\pm$ 8,6*	25,6 $\pm$ 8,2*
Через 3 месяца после проведенного лечения, баллов, $\mu \pm \sigma$	17,2 $\pm$ 7,6*	5,1 $\pm$ 2,1*	4,1 $\pm$ 2,1*
Через 6 месяцев после проведенного лечения, баллов, $\mu \pm \sigma$	16,4 $\pm$ 7,1*	4,6 $\pm$ 2,0*	3,2 $\pm$ 1,8*

\* $p < 0.05$  ( $p = 0,024$ ), различия между сравниваемыми группами статистически достоверны

Лучшие показатели качества жизни получены в группе III, худшие – в группе I (различия между группами статистически достоверны). Значительно более низкое качество жизни в группе I обусловлено, по нашему мнению, сохранением симптомов ГЭРБ в условиях сохраняющегося рефлюкса.

Полученные средние результаты представлены в таблице 21.

Таким образом, средний индекс GERD-HRQL в группах II и III составил 4,6 и 3,2 соответственно, что свидетельствует о полном регрессе симптомов ГЭРБ.

Удовлетворенность своим состоянием и качеством жизни в отдаленном послеоперационном периоде отметили 28 (70%) пациентов из группы I, 35 (89,7%) пациентов из группы II и 37 (92,5%) пациентов из группы III.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ – широко распространенное заболевание, часто встречающееся у лиц молодого и среднего возрастов. Прогноз пациента с ГЭРБ определяется ее осложнениями, включающими ПБ.

Согласно данным литературы, медикаментозная терапия ГЭРБ у 40% пациентов демонстрирует недостаточную эффективность. Препаратов, достоверно способных снизить риск развития аденокарциномы пищевода при ПБ, не существует.

Все это говорит о том, что пациенты с ПБ требуют хирургического подхода к лечению.

Анализ литературы демонстрирует, что ряд вопросов, касающихся антирефлюксных оперативных вмешательств и эндоскопического лечения ПБ, на сегодняшний день не имеют решения.

В данном исследовании изучалась обоснованность и преимущества двухэтапного хирургического лечения ПБ по сравнению с наиболее распространенной тактикой динамического наблюдения и по сравнению с выполнением только одного из этапов.

В результате анализа всего опыта Швейцарской университетской клиники лечения больных с ПБ из отобранных 119 пациентов сформированы 3 группы сравнения, в которые вошли пациенты, перенесшие только фундопликацию, пациенты, прошедшие только РЧА, а также группа больных, которым были выполнены оба этапа лечения.

В предоперационном периоде обследование проходило по протоколу, включавшему полипозиционное рентгенологическое исследование, эндоскопическое исследование, морфологическую верификацию диагноза, суточную рН-метрию и манометрию пищевода.

При помощи рентгенологического исследования у пациентов диагностировано наличие или отсутствие ГПОД.

По результатам эндоскопического исследования был установлен факт наличия изменений слизистой дистального отдела пищевода, подозрительных на ПБ, наличие участков нерегулярного рельефа слизистой в пределах сегмента метаплазии, высота и площадь поражения, наличие катарального и или эрозивно-язвенного эзофагита. При этом была отмечена близкая по частоте встречаемости желудочной и кишечной метаплазии, у 9,2% пациентов отмечена мозаичность сегмента метаплазии.

Исследовалась патогенетическая связь длительности заболевания, возраста и наличия дуоденогастрального рефлюкса с типом метаплазии – статистически достоверной связи не получено. Большинство пациентов имели короткий сегмент метаплазии. Данные суточной рН-метрии дополняли рентгенологическую картину. У большинства пациентов обращали на себя внимание количество и длительность гастроэзофагеальных рефлюксов и показатель индекса Де-Мейстера, многократно превышающий норму.

При статистической обработке результатов обследования 3 групп показано, что все группы были статистически однородными по полу, возрасту характеристикам основного и сопутствующих заболеваний.

В процессе исследования была разработана и внедрена в практику методика безопасного крепления сетчатого импланта при пластике пищеводного отверстия диафрагмы (получен патент на изобретение №2018142366 от 30.11.2018 «Способ профилактики повреждения сердца и перикарда при лапароскопической пластике грыжи пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом»).

Проанализировав результаты лечения в группе пациентов, которым первым этапом выполнено эндоскопическое лечение, мы отметили, что всем им в последующем требуется консервативная терапия ингибиторами протонной помпы, и у многих на этом фоне сохраняются или нарастают симптомы ГЭРБ, прежде всего изжога и боли. У существенной части пациентов этой группы при ЭГДС в динамике отмечались признаки эзофагита, а также рецидив ПБ. Этим больным в дальнейшем все же потребовалось проведение антирефлюксного оперативного вмешательства вторым этапом.

В группе больных, прошедших только антирефлюксный этап лечения, отмечалась положительная динамика в плане клинической картины. Однако регресс ПБ достигнут лишь у небольшой части больных, имевших небольшую площадь поражения. Большинство же пациентов демонстрировали эндоскопическую картину без динамики или с небольшой положительной динамикой на протяжении периода до 4 лет.

Данные результаты свидетельствуют о незаменимости как антирефлюксного, так и эндоскопического этапов лечения. Условия кислотосупрессии, оптимальные для регенерации нормального эпителия после абляции, достигаются при выполнении фундопликации первым этапом. Расправление складок кардии на электроде при РЧА возможно только после парциальной фундопликации. Используемая нами более 20 лет двусторонняя фундопликация по Тоупе на 270 градусов полностью удовлетворяет данным требованиям. Благодаря выполнению манжетки на 270 градусов, удается избежать дисфагии в послеоперационном периоде, в то время как барьерная функция манжетки не уступает таковой по сравнению с манжетой по Ниссену. Методика формирования манжеты исключает ее соскальзывание и «эффект телескопа».

Для оценки результатов хирургического лечения проводили обследование, включающее опрос и эндоскопическое исследование. При наличии жалоб или изменений при ЭГДС выполнялось также рентгенологическое исследование и суточная рН-метрия и манометрия пищевода.

В результате лечения полной эрадикации метаплазии удалось добиться у всех пациентов, прошедших эндоскопическое лечение как в сочетании с фундопликацией, так и без нее, в группе перенесших только фундопликацию этот показатель составил 16%. Таким образом, эффективность РЧА составила 100%, данного результата удалось добиться за 1-2 процедуры.

После полного излечения рецидивы ПБ отмечены только в группе пациентов, не прошедших патогенетическую антирефлюксную операцию, различия статистически достоверны. Данная группа отмечала также существенно

худшее качество жизни и чаще нуждалась в приеме ИПП. Осложнений после РЧА (стриктур, перфораций кровотечений) не отмечено.

После антирефлюксного оперативного лечения отмечено 2 рецидива ГПОД, рецидива ПБ при этом не отмечено ни у одного из этих больных. 1 пациенту выполнена рефундопликация.

Изучены интраоперационные, ранние и поздние послеоперационные осложнения. При этом случаев длительно сохраняющейся дисфагии, gas-bloat синдрома, осложнений, связанных с повреждением блуждающих нервов, не отмечено.

Выполнение парциальной фундопликации позволяет выполнить ее перед РЧА, тем самым создав оптимальные условия для регенерации многослойного плоского эпителия пищевода.

РЧА за счет дозированного воздействия на стенку пищевода продемонстрировала высокую безопасность, что позволяет рекомендовать данный вид всем пациентам с ПБ, в том числе без признаков дисплазии и при различной площади поражения.

В результате сравнения качества жизни пациентов после лечения с помощью опросника GERD-HRQL установлено, что существенное улучшение качества жизни происходит в группах после антирефлюксного оперативного лечения, и разница с группой пациентов после РЧА статистически достоверна.

Основываясь на полученных положительных результатах применения данной двухкомпонентной схемы хирургического лечения ПБ, в настоящее время данная методика используется нами в клинике как основной вариант лечения пациентов с данным заболеванием.

## ВЫВОДЫ

1. При изучении влияния рН, состава и длительности гастроэзофагеального рефлюкса на тип метаплазии при пищеводе Барретта статистически достоверной зависимости не получено ( $p > 0.05$ ).

2. Разработанный безопасный метод пластики пищеводного отверстия диафрагмы сетчатым имплантом позволил полностью избежать осложнений, связанных с повреждением сердца и перикарда при фиксации импланта. Общая частота рецидивов ГПОД составила 2,5%. При использовании разработанного метода рецидивов ГПОД и осложнений, связанных с повреждением сердца и перикарда при фиксации импланта, не отмечено.

3. Положительный результат с полной эрадикацией метаплазии после 1-2 процедур РЧА получен у всех пациентов, прошедших эндоскопическое лечение как с антирефлюксным этапом, так и без него. После полного излечения частота рецидивов ПБ составила 5% в группе пациентов, не прошедших патогенетическую антирефлюксную операцию, и 0% среди прошедших.

4. При сравнении качества жизни в группах пациентов, прошедших антирефлюксное оперативное лечение, отмечено достоверно лучшее качество жизни ( $p = 0,024$ ). Индекс GERD-HRQL через 3 и 6 месяцев после лечения составил  $5,1 \pm 2,1$  и  $4,1 \pm 2,1$  соответственно в группе прошедших только фундопликацию и  $4,6 \pm 2,0$  и  $3,2 \pm 1,8$  соответственно в группе пациентов, прошедших оба этапа лечения. В группе пациентов, прошедших только эндоскопический этап лечения индекс GERD-HRQL через 3 и 6 месяцев после лечения составил  $17,2 \pm 7,6$  и  $16,4 \pm 7,1$ .

5. Оптимальным при пищеводе Барретта является двухэтапное хирургическое лечение (антирефлюксная операция + эндоскопическая деструкция метаплазированной слизистой) в сочетании с медикаментозной терапией. В группе пациентов, проходивших лечение по данной схеме отмечена максимальная эффективность (100%, по сравнению с 41% среди прошедших только

антирефлюксный этап лечения, различия статистически достоверны,  $p < 0,01$ ) и наименьшая частота рецидивов (0%, по сравнению с 5% у прошедших только РЧА, различия статистически достоверны,  $p = 0.019$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее эффективной тактикой при ПБ является двухэтапное оперативное лечение (антирефлюксная операция + радиочастотная абляция) в сочетании с медикаментозной терапией.

2. Предоперационное обследование должно включать в обязательном порядке эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой дистального отдела пищевода, рентгенографию пищевода и желудка с барием с функциональными пробами на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, суточную рН-метрию и манометрию.

3. При лечении пищевода Барретта с целью создания оптимальных условий регенерации эпителия после эндоскопической абляции оптимальным является выполнение фундопликации до эндоскопического этапа. В связи с этим преимущество имеют парциальные фундопликации, не препятствующие расправлению слизистой в зоне пищеводно-желудочного перехода на абляционном катетере.

4. Пластика пищеводного отверстия диафрагмы с использованием сетчатых имплантов – метод выбора при размере грыжевого дефекта более 5 см и слабости тканей области пищеводного отверстия диафрагмы. Наиболее безопасным является прикрепление сетки с помощью изгибаемых герниостеплеров с рассасывающимися скрепками. Ввод скрепок должен производиться, избегая верхней левой части окружности в ножки диафрагмы, строго под прямым углом в направлении от перикарда к пищеводу. Учитывая риск ранения перикарда при прикреплении импланта к ножкам диафрагмы, необходимо соблюдать принципы фиксации имплантов с учетом анатомических ориентиров.

5. РЧА является методом выбора среди вариантов эндоскопической деструкции слизистой пищевода, обладая высокой безопасностью и эффективностью.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП	Аденокарцинома пищевода
АПК	Аргоноплазменная коагуляция
ГПОД	Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДВС	Дисплазия высокой степени
ДГР	Дуоденогастральный рефлюкс
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
Me	Медиана
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ПБ	Пищевод Барретта
ПОД	Пищеводное отверстие диафрагмы
p	Коэффициент достоверности различий
РЧА	Радиочастотная абляция
ФП	Фундопликация
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ELF	Endoluminal fundoplication
GERD-HRQL	Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life
MUSE	Medigus ultrasonic surgical endostapler
TIF	Transoral incisionless fundoplication

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аллахвердян, А.С. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга) / А.С. Аллахвердян, Э.Н. Праздников. – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 55–61.
2. Антирефлюксные оперативные вмешательства в лечении грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / В.П. Колядко, К.К. Буторин, И.Р. Набиуллин [и др.]. – Текст: непосредственный // Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 45-48.
3. Балукова, Е.В. Возможности препаратов висмута в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е.В. Балукова. – Текст: непосредственный // Терапия. – 2017. – №7. – С. 102-108.
4. Башилов, Н.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: показания к хирургическому лечению / Н.И. Башилов. – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №3. – С. 16-22.
5. Белова, Г.В. Пищевод Баррета: 20 лет спустя (современный взгляд на проблему) / Г.В. Белова, О.С. Руденко. – Текст : непосредственный // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2017. – №4. – С. 83-91.
6. Битаров, Т.Т. Лапароскопическая фундопликация в модификации РНЦХ в лечении больных рефлюкс-эзофагитом : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Битаров Тимур Тамазович. – Москва, 2016. – 113 с. – Текст: непосредственный.
7. Бордин, Д.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению / Д.С. Бордин, С.В. Колбасников. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2012. – Т. 7. – С. 34-38.
8. Бордин, Д.С. Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс. –

Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 16. – С. 8–13.

9. Бордин, Д.С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение / Д.С. Бордин, С.В. Колбасников. – Текст: непосредственный // Вестник семейной медицины. – 2013. – Т. 1. – С. 36–40.

10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / О.В. Цыганкова, Л.Д. Латынцева, Т.И. Батлук [и др.]. – Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.163, №3. – С. 16–23.

11. Дурлештер, В.М. Результаты антирефлюксных хирургических операций у пациентов с рефлюкс – эзофагитом в сочетании с ЛОР-патологией / В.М. Дурлештер, Н.Е. Шабанова, Н.В. Корочанская. – Текст: непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – №6. – С. 18–25.

12. Евсютина, Ю.В. Трудности ведения пациентов с ГЭРБ: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией / Ю.В. Евсютина. – Текст: непосредственный // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2017. – № 17. – С. 1238–1242.

13. Емельянов, С.И. Аргон-плазменная коагуляция в лечении больных с пищеводом Баррета / С. И. Емельянов, Т. Ю. Рождественская, М. В. Мешков. – Текст : непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т.19, №1. – С. 65–68.

14. Значение суточной внутрипищеводной рН-метрии при оценке эффективности антирефлюксного вмешательства у больных ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы / В.И. Оскретков, А.Р. Андреасян, М.А. Овсепян [и др.] – Текст: непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2019. – №1. – С. 49–50.

15. Зябрева, И.А. Особенности дискоординации моторно-эвакуаторной активности эзофагогастродуоденальной зоны у больных с малыми грыжами

пищеводного отверстия диафрагмы / И.А. Зябрева, Г.С. Джулай. – Текст: непосредственный // Верхневолжский медицинский журнал. – 2019. – Т.18, № 4. – С. 21-25.

16. Ивашкин, В.Т. Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов. – Текст: непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – Т. 4. – С. 3-8.

17. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017.– № 4. – С. 75-95.

18. Кубышкин, В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / В.А. Кубышкин, Б.С. Корняк. – Москва, 1999. – 208 с. – Текст: непосредственный.

19. Лапароскопический подход в коррекции рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы / Э.А. Галлямов, М.А. Агапов, В.А. Кубышкин, В.В. Какоткин. – Текст: непосредственный // Хирургическая практика. – 2019. – Т.39, № 3. – С. 31-40.

20. Лечебно-диагностический алгоритм и диспансерное наблюдение пациентов с пищеводом Барретта на фоне ГПОД (грыж пищеводного отверстия диафрагмы) / М.В. Бурмистров, А.И. Иванов, А.А. Морошек [и др.]. – Текст: непосредственный // Поволжский онкологический вестник. – 2014. – Т. 1. – С. 15-19.

21. Лечение рефлюкс-эзофагита у больных с кардиофундальными, субтотальными и тотальными грыжами пищевого отверстия диафрагмы / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев [и др.]. – Текст: непосредственный // Хирургия. – 2019. – № 6. – С. 41-48.

22. Лищук, Н.Б. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н.Б. Лищук, В.И. Симаненков, С.В.

Тихонов. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 4. – С. 57-63.

23. Ляшенко, Г.А. Комплексная эндоскопическая диагностика и лечение больных с пищеводом Барретта : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ляшенко Геннадий Александрович. – Москва, 2018. – 115 с. – Текст: непосредственный.

24. Маев, И.В. Перспективы совершенствования тактики ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной развитием пищевода Баррета / И.В. Маев, А.С. Трухманов. – Текст : непосредственный // Терапевт. арх. – 2014. – Т.86, №12. – С. 5-9.

25. Необходимость диафрагмохиатопластики при антирефлюксных операциях по поводу ГЭРБ у больных аксиальными ГПОД / В.И. Оскретков, В.А. Ганков, А.Р. Андреасян, М.А. Овсепян. – Текст: непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – №4. – С. 16-19.

26. Осминин, С.В. Хирургическое лечение пищевода Барретта с учетом молекулярно-генетических изменений слизистой пищевода : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Осминин Сергей Викторович. – Москва, 2017. – 171 с. – Текст: непосредственный.

27. Особенности интрапищеводного pH у больных ГЭРБ с пищеводом Барретта / В.В. Петренко, В.Н. Бубякина, В.М. Аврамова, Р.И. Лукьянова. – Текст: непосредственный // Гастроэнтерология СПб. – 2016. – №1-2. – С. 26.

28. Оспанов, О.Б. Оценка антирефлюксного эффекта различных методик фундопликации посредством pH-метрии / О.Б. Оспанов. – Текст: непосредственный // XVI Съезд Российского общества эндоскопических хирургов. – Москва, 2012. – С. 53-55.

29. Отдаленные результаты эндохирургического лечения параэзофагеальных ГПОД / М.В. Тимербулатов, Е.И. Сендерович, Е.Е. Гришина [и др.]. – Текст: непосредственный // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – №7. – С. 4–10.

30. Патологическая анатомия пищевода Баррета / О.В. Зайрятыянци, И.В. Маев, В.А. Смольяникова, П.Р. Мовтаева. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2011. – Т.73, №3. – С. 21-26.
31. Пенкина, И.А. Особенности продукции гастрина при ГЭРБ / И.А. Пенкина, А.Ю. Бабинцева, Т.С. Кондратьева. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 7.
32. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. – Текст: электронный // Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – 2014. – URL: [http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/barreta\\_2014.pdf](http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/barreta_2014.pdf) (Дата обращения 09.12.2019).
33. Пищевод Барретта: диагностические критерии и принципы терапии / Н.Е. Шабанова, Н.В. Корочанская, В.М. Дурлештер [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 9-10.
34. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, терпии и снижения риска развития рака / Е.Л. Никонов, С.В. Кашин, Н.С. Видяева, Е.А. Крайнова. – Текст: непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 4. – С. 4-19.
35. Повторные операции после лапароскопических фундопликаций / М.В. Тимербулатов, Е.И. Сендерович, Е.Е. Гришина [и др.]. – Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №10. – С. 29–35.
36. Проект национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение пищевода Барретта» / Ю.Г. Старков, В.В. Соколов, М.М. Абакумов [и др.]; Российское общество хирургов. – Текст: электронный. – 2015. – URL: <http://общество-хирургов.рф/upload/barret.doc> (Дата обращения 09.12.2019).
37. Пучков, К.В. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / К.В. Пучков, В.Б. Филимонов. – Москва: Медпрактика, 2003. – 172 с. – Текст: непосредственный.
38. Пучков, К.В. Лапароскопический метод лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), результаты применения различных методик / К.В.

- Пучков, Д.К. Пучков, В.Б. Филимонов. – Текст: непосредственный // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 346-347.
39. Рак пищевода. Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России. – Текст: электронный. – 2017. – URL: [http://oncology-association.ru/docs/rak\\_pischevoda.pdf](http://oncology-association.ru/docs/rak_pischevoda.pdf) (Дата обращения 09.12.2019).
40. Результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы / Г.А. Журбенко, А.С. Карпицкий, С.В. Панько, А.М. Шестюк. – Текст: непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.16. – С. 185–190.
41. Саблин, О.А. Проблемы ноцицепции при ГЭРБ: диагностика и лечение раздраженного пищевода / О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – №8. – С. 118-124.
42. Селиванова, Г.Б. Эффективная кислотосупрессия как основа терапии ГЭРБ / Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина. – Текст: непосредственный // Лечебное дело. – 2016. – №1. – С. 19-23.
43. Симаненков, В.И. Симптом изжоги в свете Римских критериев IV / В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, Н.Б. Лищук. – Текст: непосредственный // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 691-696.
44. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.Е. Румянцева. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – №8. – С. 4-12.
45. Тактика ведения пациентов с резистентной ГЭРБ / В.В. Цуканов, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких. – Текст: непосредственный // Фарматека. – 2017. – № 2. – С. 35–38.
46. Трансформация проявлений рефлюкс-эзофагита после лапароскопического хирургического лечения / Н.Е. Шабанова, В.М. Дурлештер, Н.В. Корочанская [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 27.

47. Трухан, Д.И. Актуальные аспекты антисекреторной терапии ГЭРБ / Д.И. Трухан, И.А. Гришечкина. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. Заболевания пищевода и желудка. – 2017. – №15. – С. 28-35.
48. Трухманов, А.С. рН - импедансометрия пищевода. Пособие для врачей / А.С. Трухманов, В.О. Кайбышева. – Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. – 32 с. – Текст: непосредственный.
49. Циммерман, Я.С. Гастроэнтерология: руководство / Я.С. Циммерман. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с. – Текст: непосредственный.
50. Черноусов, А.Ф. Повторные антирефлюксные операции / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Ф.П. Ветшев. – Текст: непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – Т. 3. – С. 4-15.
51. A combination of esomeprazole and aspirin reduces tissue concentrations of prostaglandin E(2) in patients with Barrett's esophagus / G.W. Falk, N.S. Buttar, N.R. Foster [et al.]. –Text: visual // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143, № 4. – P. 917-926.
52. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors / A.G. Clooney, C.N. Bernstein, W.D. Leslie [et al.]. –Text: visual // Aliment Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 43, № 9. – P. 974-984.
53. A modification of Nissen fundoplication improves patients' outcome and may reduce procedure-related failure rate / R. Bardini, S. Rampado, R. Salvador [et al.]. – Text: visual // Int J Surg. – 2017. – Vol. 38. – P. 83–89.
54. A single-step sizing and radiofrequency ablation catheter for circumferential ablation of Barrett's esophagus: Results of a pilot study / K. Belghazi, R.E. Pouw, C. Sondermeijer [et al.]. –Text: visual // United European Gastroenterol J. – 2018. – Vol. 6, № 7. – P. 990-999.
55. Aberrant p53 immunostaining in Barrett's esophagus predicts neoplastic progression: systematic review and meta-analyses / P. Snyder, K. Dunbar, D.J. CIPHER [et al.]. –Text: visual // Dig Dis Sci. – 2019. – Vol. 64, № 5. – P. 1089-1097.

56. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus / F. Kastelein, K. Biermann, E.W. Steyerberg [et al.]. –Text: visual // Gut. – 2012. – Vol. 62, № 12. – P. 1676-1683.
57. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus / N.J. Shaheen, G.W. Falk, P.G. Iyer [et al.]. –Text: visual // Am J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 111, № 1. – P. 30-50; quiz 51.
58. Acid suppression increases rates of Barrett's esophagus and esophageal injury in the presence of duodenal reflux / A.O. Nasr, M.F. Dillon, S. Conlon [et al.]. –Text: visual // Surgery. – 2011. – Vol. 151, № 3. – P. 382-390.
59. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies / J.S. Ahn, C.S. Eom, C.Y. Jeon, S.M. Park. – Text: visual // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 16. – P. 2560-2568.
60. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis / S. Singh, S.K. Garg, P.P. Singh [et al.]. –Text: visual // Gut. – 2013. – Vol. 63, № 8. – P. 1229-1237.
61. Adverse outcomes of long-term use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis / M.M. Islam, T.N. Poly, B.A. Walther [et al.]. –Text: visual // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol.12. – P. 1395-1405.
62. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus / A.P. Thrift, J.R. Kramer, Z. Qureshi [et al.]. –Text: visual // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 6. – P. 915-922.
63. Allison, P.R. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair / P.R. Allison. – Text: visual // Surg Gynecol Obstet. – 1951. – Vol. 92, № 4. – P. 419-431.
64. Allison, P.R. The oesophagus lined with gastric mucous membrane / P.R. Allison, A.S. Johnstone. – Text: visual // Thorax. – 1953. – Vol. 8, № 2. – P. 87-101.
65. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus / S.J. Spechler, P. Sharma, R.F. Souza [et al.]. – Text: visual // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 3. – P. 1084-1091.

66. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus / S.J. Spechler, P. Sharma, R.F. Souza [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 3. – P. e18-52.
67. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus / K.M. Fock, N. Talley, K.L. Goh [et al.]. –Text: visual // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, № 9. – P. 1402-1415.
68. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis / I.M. Tleyjeh, A.A. Bin Abdulhak, M. Riaz [et al.]. –Text: visual // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e50836.
69. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma / D.C. Whiteman, M. Appleyard, F.F. Bahin [et al.]. –Text: visual // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 804-820.
70. Barrett, N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' / N.R. Barrett. – Text: visual // *Br J Surg*. – 1950. – Vol. 38, № 150. – P. 175-182.
71. Barrett's esophagus digital pathology stage classification through feature enhancement of confocal laser endomicroscopy / N. Ghatwary, A. Ahmed, E. Grisan [et al.]. –Text: visual // *Journal of Medical Imaging*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 1-12.
72. Barrett's esophagus. Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy / C. Iascone, T.R. DeMeester, A.G. Little, D.B. Skinner. – Text: visual // *Arch Surg*. – 1983. – Vol. 118, № 5. – P. 543-549.
73. Bell, R.C. Laparoscopic anti-reflux revision surgery after transoral incisionless fundoplication is safe and effective / R.C. Bell, A.A. Kurian, K.D. Freeman. – Text: visual // *Surg Endosc*. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1746-1752.
74. Braghetto, I. Failure after fundoplication: re-fundoplication? A there a room for gastrectomy? In which clinical scenarios? / I. Braghetto, A. Csendes. – Text: visual // *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. e1440-e1440.

75. Bremner, C.G. Barrett's esophagus / C.G. Bremner, R.M. Bremner. – Text: visual // *Surg Clin North Am.* – 1997. – Vol. 77, № 5. – P. 1115-1137.
76. Bremner, C.G. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog / C.G. Bremner, V.P. Lynch, F.H. Ellis, Jr. – Text: visual // *Surgery.* – 1970. – Vol. 68, № 1. – P. 209-216.
77. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus / R.C. Fitzgerald, M. di Pietro, K. Ragnath [et al.]. –Text: visual // *Gut.* – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 7-42.
78. Brunner, G. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease / G. Brunner, C. Athmann, A. Schneider. – Text: visual // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 37-47.
79. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, № 5. – P. 1179-1187.
80. Burke, M. Management of medicolegal natural deaths from hemopericardium or hemothorax using postmortem CT scanning / M. Burke, S. Parsons, R. Basset. – Text: visual // *Forensic Sci Med Pathol.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 367-372.
81. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma / K. Takubo, J. Aida, Y. Naomoto [et al.]. –Text: visual // *Hum Pathol.* – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 65-74.
82. Challenges to diagnostic standardization of Barrett's esophagus in Asia / Y. Soh, Y.Y. Lee, T. Gotoda [et al.]. –Text: visual // *Digestive Endoscopy.* – 2019. – Vol. 31.
83. Clermont, M. Clinical guidelines update on the diagnosis and management of Barrett's esophagus / M. Clermont, G.W. Falk. – Text: visual // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63, № 8. – P. 2122-2128.
84. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers / O. Pech, E. Bollschweiler, H. Manner [et al.]. –Text: visual // *Ann Surg.* – 2011. – Vol. 254, № 1. – P. 67-72.

85. Comparison of laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication using a propensity score matching analysis / M. Hoshino, N. Omura, F. Yano [et al.]. – Text: visual // *Surg Today*. - 2017. – Vol. 47, №10. – P. 1195–1200.
86. Comparison of phenotypes and risk factors for esophageal adenocarcinoma at present vs prior decades / T. Sawas, N. Azad, S. Killcoyne [et al.]. – Text: electronic // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)31269-8/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)31269-8/pdf) (Дата обращения 09.12.2019).
87. Consensus statement of Society of Abdominal Radiology Disease-Focused Panel on barium esophagography in gastroesophageal reflux disease / M.S. Levine, L.R. Carucci, D.J. DiSantis [et al.]. –Text: visual // *AJR Am J Roentgenol*. – 2016. – Vol. 207, № 5. – P. 1009-1015.
88. Corey, K.E. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis / K.E. Corey, S.M. Schmitz, N.J. Shaheen. – Text: visual // *Am J Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 98, № 11. – P. 2390-2394.
89. Current status of endoscopic diagnosis and treatment of superficial Barrett's adenocarcinoma in Asia-Pacific region / K. Goda, R. Singh, I. Oda [et al.]. –Text: visual // *Dig Endosc*. – 2013. – Vol. 25. – P. 146-150.
90. di Pietro, M. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia / M. di Pietro, R.C. Fitzgerald; B.S.G.B.s.g.w. group. – Text: visual // *Gut*. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 392-393.
91. Differential MicroRNA Signatures in the Pathogenesis of Barrett's Esophagus / M.P. Craig, S. Rajakaruna, O. Paliy [et al.]. –Text: visual // *Clin Transl Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. e00125.
92. Dunbar, K.B. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review / K.B. Dunbar, S.J. Spechler. – Text: visual // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 107, № 6. – P. 850-862.

93. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus / P. Sharma, G.W. Falk, A.P. Weston [et al.]. –Text: visual // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 4, № 5. – P. 566-572.
94. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease / K.H. Fuchs, B. Babic, W. Breithaupt [et al.]. –Text: visual // Surg Endosc. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 1753-1773.
95. Economic value of narrow-band imaging versus white light endoscopy for the diagnosis and surveillance of Barrett's esophagus: Cost-consequence model / G. Furneri, R. Klausnitzer, L. Haycock, Z. Ihara. – Text: visual // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. e0212916.
96. Edelman, D.S. Laparoscopic paraesophageal hernia repair with mesh / D.S. Edelman. – Text: visual // Surg Laparosc Endosc. – 1995. – Vol. 5, № 1. – P. 32-37.
97. Edriss, H. Esophageal perforation and bilateral empyema following endoscopic EsophyX transoral incisionless fundoplication / H. Edriss, A. El-Bakush, K. Nugent. – Text: visual // Clin Endosc. – 2014. – Vol. 47, № 6. – P. 560-563.
98. Effect of Low-Dose Aspirin on Chronic Acid Reflux Esophagitis in Rats / T. Masuda, F. Yano, N. Omura [et al.]. –Text: visual // Dig Dis Sci. – 2018. – Vol. 63, №1. – P. 72–80.
99. Effectiveness of focal vs. balloon radiofrequency ablation devices in the treatment of Barrett's esophagus / J. Brown, B. Alsop, N. Gupta [et al.]. –Text: visual // United European Gastroenterol J. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 236-241.
100. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis / M. Desai, S. Saligram, N. Gupta [et al.]. –Text: visual // Gastrointest Endosc. – 2016. – Vol. 85, № 3. – P. 482-495.e484.
101. Efficacy of laparoscopic Nissen fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis / J.E. Richter, A. Kumar, S. Lipka [et al.]. –Text: visual // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1298-1308.e1297.

102. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial / J.G. Hunter, P.J. Kahrilas, R.C. Bell [et al.]. –Text: visual // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 148, № 2. – P. 324-333.
103. Elias, P.S. The role of acid suppression in Barrett's esophagus / P.S. Elias, D.O. Castell. – Text: visual // Am J Med. – 2017. – Vol. 130, № 5. – P. 525-529.
104. Endoluminal sphincter augmentation with the MUSE system and GERDX system in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a new impact? / S. He, H. Feussner, S. Nennstiel [et al.]. – Text: visual // Surg Technol Int. – 2017. – Vol. 30. – P. 131-140.
105. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement / B. Weusten, R. Bisschops, E. Coron [et al.]. –Text: visual // Endoscopy. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 191-198.
106. Endoscopic mucosal resection / J.H. Hwang, V. Konda, B.K. Abu Dayyeh [et al.]. –Text: visual // Gastrointest Endosc. – 2015. – Vol. 82, № 2. – P. 215-226.
107. Endoscopic mucosal resection using a cap-fitted panendoscope and endoscopic submucosal dissection as optimal endoscopic procedures for superficial esophageal carcinoma / T. Yamashita, A. Zeniya, H. Ishii [et al.]. –Text: visual // Surg Endosc. – 2011. – Vol. 25, № 8. – P. 2541-2546.
108. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis / D. Yang, F. Zou, S. Xiong [et al.]. –Text: visual // Gastrointest Endosc. – 2017. – Vol. 87, № 6. – P. 1383-1393.
109. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer / H.M. Guo, X.Q. Zhang, M. Chen [et al.]. –Text: visual // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 5540-5547.
110. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery / S. Oberg, J. Johansson, J. Wenner [et al.]. –Text: visual // Ann Surg. – 2001. – Vol. 234, № 5. – P. 619-626.
111. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease / M. Vieth, L. Mastracci, N. Vakil [et al.]. – Text: visual // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2016. – Vol. 14, №11. – P. 1544–1551.

112. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial / J.A.Z. Jankowski, J. de Caestecker, S.B. Love [et al.]. –Text: visual // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10145. – P. 400-408.
113. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus / D.A. Johnson, C. Winters, T.J. Spurling [et al.]. –Text: visual // J Clin Gastroenterol. – 1987. – Vol. 9, № 1. – P. 23-27.
114. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet funduplications for gastroesophageal reflux disease / C.-X. Shan, W. Zhang, X.-M. Zheng [et al.]. –Text: visual // World journal of gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 3063-3071.
115. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). – Text: electronic. – 2011. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump> ((Дата обращения 09.12.2019).
116. Frantzides, C.T. Prosthetic reinforcement of posterior cruroplasty during laparoscopic hiatal herniorrhaphy / C.T. Frantzides, M.A. Carlson. – Text: visual // Surg Endosc. – 1997. – Vol. 11, № 7. – P. 769-771.
117. Frequency and clinical implications of supraesophageal and dyspeptic symptoms in gastroesophageal reflux disease / F. Mearin, J. Ponce, M. Ponce [et al.]. –Text: visual // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 665-674.
118. Genetic variants in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a literature review / Z.M. Callahan, Z. Shi, B. Su [et al.]. –Text: visual // Dis Esophagus. – 2019. – Vol. 32, № 8. – P. 1-8.
119. Genome-wide tracts of homozygosity and exome analyses reveal repetitive elements with Barrets esophagus/esophageal adenocarcinoma risk / V. Wanchai, J. Jin, E. Bircan [et al.]. – Text: visual // BMC Bioinformatics. – 2019. – Vol. 20, № Suppl 2. – P. 98.
120. Genta, R.M. The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology / R.M. Genta, S.J. Spechler, A.F. Kielhorn. – Text: visual // Dis Esophagus. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 10-17.

121. Gerson, L. Transoral Incisionless Fundoplication (TIF 2.0): a meta-analysis of three randomized, controlled clinical trials / L. Gerson, B. Stouch, A. Lobonțiu. – Text: visual // *Chirurgia (Bucur)*. – 2018. – Vol. 113, № 2. – P. 173-184.
122. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease / D. Stefanidis, W.W. Hope, G.P. Kohn [et al.]. –Text: visual // *Surg Endosc*. – 2010. – Vol. 24, № 11. – P. 2647-2669.
123. Guidelines for the management of hiatal hernia / G.P. Kohn, R.R. Price, S.R. DeMeester [et al.]. –Text: visual // *Surg Endosc*. – 2013. – Vol. 27, № 12. – P. 4409-4428.
124. Harrington, S.W. Esophageal hiatus diaphragmatic hernia / S.W. Harrington. – Text: visual // *Rocky Mt Med J*. – 1952. – Vol. 49, № 8. – P. 665-667.
125. Hayward, J. The lower end of the oesophagus / J. Hayward. – Text: visual // *Thorax*. – 1961. – Vol. 16. – P. 36-41.
126. Hill, L.D. An effective operation for hiatal hernia: an eight year appraisal / L.D. Hill. – Text: visual // *Ann Surg*. – 1967. – Vol. 166, № 4. – P. 681-692.
127. Histopathologic characteristics of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus / T. Nishimaki, A.H. Hölscher, M. Schüler [et al.]. –Text: visual // *Cancer*. – 1991. – Vol. 68, № 8. – P. 1731-1736.
128. Impact of chronic statins use on the development of esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease / T. Khoury, A. Mari, H. Amara [et al.]. –Text: visual // *Can J Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-7.
129. Impact of Toupet Versus Nissen Fundoplication on Dysphagia in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease and Associated Preoperative Esophageal Dysmotility: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.Hajibandeh, S. Hajibandeh, M. Pugh [et al.]. –Text: electronic // *Surg Innov*. – 2018. – URL: [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1553350618799549?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=srib](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1553350618799549?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=srib) (Дата обращения 09.12.2019).
130. Impaired motility in Barrett's esophagus: A study using high-resolution manometry with physiologic challenge / S. Sanagapalli, A. Emmanuel, R. Leong [et

al.]. – Text: electronic // *Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.13330> (Дата обращения 20.01.2020).

131. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus / P. Gillen, P. Keeling, P.J. Byrne [et al.]. –Text: visual // *Br J Surg.* – 1988. – Vol. 75, № 6. – P. 540-543.

132. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus / F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, A.M. Drewes [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365, № 15. – P. 1375-1383.

133. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy / M. Jalving, J.J. Koornstra, J. Wesseling [et al.]. –Text: visual // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 24, № 9. – P. 1341-1348.

134. Interaction of epidermal growth factor with COX-2 products and peroxisome proliferator-activated receptor gamma system in experimental rat Barrett's esophagus / J. Majka, M. Wierdak, A. Szlachcic [et al.]. –Text: electronic // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2020. – URL: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpgi.00410.2018#> (Дата обращения 20.01.2020).

135. Kasalický, M. Surgery of the hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease, Nissen or Toupet? / M. Kasalický, E. Koblihová. – Text: visual // *Rozhl Chir.* – 2015. – Vol. 94, №12. – P. 510–515.

136. Kempainen, E. Fatal cardiac tamponade after emergency tension-free repair of a large paraesophageal hernia / E. Kempainen, T. Kiviluoto. – Text: visual // *Surg Endosc.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 593.

137. Kockerling, F. A word of caution: never use tacks for mesh fixation to the diaphragm! / F. Kockerling, C. Schug-Pass, R. Bittner. – Text: visual // *Surg Endosc.* – 2018. – Vol. 32, № 7. – P. 3295-3302.

138. Komatsu, Y. Enhancing the detection of Barrett esophagus / Y. Komatsu, K.M. Newhams, B.A. Jobe. – Text: visual // *Thorac Surg Clin.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 453-464.

139. Konda, V.J.A. Barrett's esophagus and esophageal carcinoma: can biomarkers guide clinical practice? / V.J.A. Konda, R.F. Souza. – Text: visual // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 14.
140. Krousel-Wood, M.A. Clinicians' guide to statistics for medical practice and research: part I / M.A. Krousel-Wood, R.B. Chambers, P. Muntner. – Text: visual // *The Ochsner journal.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 68-83.
141. Kuster, G.G. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias / G.G. Kuster, S. Gilroy. – Text: visual // *J Laparoendosc Surg.* – 1993. – Vol. 3, № 4. – P. 331-338.
142. Ladabaum, U. How I do it: Does this cost-effectiveness analysis convince me about screening for Barrett's esophagus? / U. Ladabaum. – Text: visual // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2019. – Vol. 89, № 4. – P. 723-725.
143. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma / H. Pohl, O. Pech, H. Arash [et al.]. – Text: visual // *Gut.* – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 196-201.
144. Length of Barrett's segment predicts failure of eradication in radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: a retrospective cohort study / T. Lockett, C. Allamneni, K. Cowley [et al.]. –Text: visual // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 67.
145. Lieberman, D.A. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. GORGE consortium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy / D.A. Lieberman, M. Oehlke, M. Helfand. – Text: visual // *Am J Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92, № 8. – P. 1293-1297.
146. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus / O. Pech, A. May, H. Manner [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 146, № 3. – P. 652-660.
147. Long-term efficacy of laparoscopic antireflux surgery on regression of Barrett's esophagus using BRAVO wireless pH monitoring: a prospective clinical cohort study / B.C. Knight , P.G. Devitt, D.I. Watson [et al.]. –Text: visual // *Ann Surg.* – 2017. – Vol. 266, № 6. – P. 1000-1005.

148. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (Tif 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study / P.A. Testoni, S. Testoni, G. Mazzoleni [et al.]. –Text: visual // *Surg Endosc.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 2770-2780.
149. Long-term outcomes of a primary complete endoscopic resection strategy for short-segment Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and/or early esophageal adenocarcinoma / F.F. Bahin, M. Jayanna, L.F. Hourigan [et al.]. –Text: visual // *Gastrointest Endosc.* – 2015. – Vol. 83, № 1. – P. 68-77.
150. Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular Z line) within 5 years of index endoscopy / P. Thota, P. Vennalaganti, S. Vennelaganti [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 152.
151. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden / N. Brusselaers, K. Wahlin, L. Engstrand, J. Lagergren. – Text: visual // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 10. – P. e017739.
152. Management of early-stage adenocarcinoma of the esophagus: endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection / S. Seewald, T.L. Ang, R.E. Pouw [et al.]. –Text: visual // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63, № 8. – P. 2146-2154.
153. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel / R. Yadlapati, M.F. Vaezi, M.F. Vela [et al.]. –Text: visual // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113, № 7. – P. 980-986.
154. McClellan, J.M. Hemopericardium after laparoscopic perihial procedures: high index of suspicion facilitates early diagnosis and successful nonoperative management / J.M. McClellan, D. Nelson, M. Martin. – Text: visual // *Surg Obes Relat Dis.* – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. e27-e31.
155. Mitochondrial DNA deletions in patients with esophagitis, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma / M. Keles, I. Sahin, A. Kurt [et al.]. –Text: visual // *Afr Health Sci.* – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 1671-1676.

156. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II) / K.N. Phoa, R.E. Pouw, R. Bisschops [et al.]. –Text: visual // Gut. – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 555-562.
157. Nissen, R. Exstirpation eines ganzen Lungenfl ugels / R. Nissen. – Text: visual // Dtsch. Zbl.Chir. – 1931. – Bd. 5. – S. 3003-3006.
158. Nissen, R. Modern operations for hiatal hernia and reflux esophagitis: gastropexy and fundoplication / R. Nissen, M. Rossetti. – Text: visual // Archivio di chirurgia del torace. – 1959. – Vol. 13. – P. 375-387.
159. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and statins have chemopreventative effects in patients with Barrett's esophagus / F. Kastelein, M.C. Spaander, K. Biermann [et al.]. –Text: visual // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, № 6. – P. 2000-2008; quiz e2013-2004.
160. Nowicki, A. Barrett's esophagus and gland cancer - the experience of one center / A. Nowicki, Z. Kula, A. Świerszczyńska. – Text: visual // Pol Przegl Chir. – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 19-24.
161. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's oesophagus: a population-based study / S.K. Bhat, D.T. McManus, H.G. Coleman [et al.]. –Text : visual // Gut. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 20-25.
162. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans [et al.]. –Text: visual // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27 (Suppl 5). – P. v50-v57.
163. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease / E. Savarino, P. Zentilin, E. Marabotto [et al.]. –Text: visual // Dig Liver Dis. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 940-945.
164. Oyama, T. Esophageal ESD: technique and prevention of complications / T. Oyama. – Text: visual // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 201-212.
165. Pacheco-Galván, A. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm / A. Pacheco-Galván, S.P. Hart, A.H. Morice. – Text: visual // Arch Bronconeumol. – 2011. – Vol. 47, № 4. – P. 195-203.

166. Patel, A. Screening for Barrett's esophagus: balancing clinical value and cost-effectiveness / A. Patel, C.P. Gyawali. – Text: visual // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 181-188.
167. Pathological assessment of endoscopic resections of the gastrointestinal tract: a comprehensive clinicopathologic review / M.P. Kumarasinghe, M.J. Bourke, I. Brown [et al.]. – Text: electronic // *Mod Pathol.* – 2020. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0443-1> (Дата обращения 20.01.2020).
168. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma / S. Wani, G. Falk, M. Hall [et al.]. – Text: visual // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 220-227; quiz e226.
169. Paz, Y.E. Cardiac tamponade as a complication of laparoscopic hiatal hernia repair: case report and literature review / Y.E. Paz, J. Vazquez, M. Bessler. – Text: visual // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 78, № 5. – P. 819-821.
170. Pech, O. Hybrid argon plasma coagulation in patients with Barrett esophagus / O. Pech. – Text: visual // *Gastroenterol Hepatol (N Y).* – 2017. – Vol. 13, № 10. – P. 610-612.
171. Predictive factors for initial treatment response after circumferential radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective multicenter study / F.G. van Vilsteren, L. Alvarez Herrero, R.E. Pouw [et al.]. – Text: visual // *Endoscopy.* – 2013. – Vol. 45, № 7. – P. 516-525.
172. Predictors of dysplastic and neoplastic progression of Barrett's esophagus / S. Alnasser, R. Agnihotram, M. Martel [et al.]. – Text: visual // *Can J Surg.* – 2019. – Vol. 62, № 2. – P. 93-99.
173. Prospective Study of Lactose Intolerance as a Potential Cause of Gas Bloat Syndrome in Patients Treated Surgically for Gastroesophageal Reflux / F.J. Pérez Lara, J.M. Hernández Gonzalez, J. Doblaz Fernández [et al.]. – Text: electronic // *Surg Innov.* – 2019. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350619891351> (Дата обращения 09.12.2019).

174. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency / J.R. Lam, J.L. Schneider, W. Zhao, D.A. Corley. – Text: visual // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 22. – P. 2435-2442.
175. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease / B. Lazarus, Y. Chen, F.P. Wilson [et al.]. –Text: visual // JAMA Intern Med. – 2016. – Vol. 176, № 2. – P. 238-246.
176. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients / F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, P. Funch-Jensen, A.M. Drewes. – Text: visual // Aliment Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 39, № 9. – P. 984-991.
177. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease / P. Arora, A. Gupta, M. Golzy [et al.]. –Text: visual // BMC Nephrol. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 112.
178. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis / Q. Hu, T.T. Sun, J. Hong [et al.]. – Text: visual // PLoS One. - 2017. – Vol. 12. – P. e0169691.
179. Proton Pump Inhibitors and Radiofrequency Ablation for Treatment of Barrett's Esophagus / P. Dugalic, S. Djuranovic, A. Pavlovic-Markovic [et al.]. – Text: electronic // Mini Rev Med Chem. – 2019. – URL: <http://www.eurekaselect.com/175718/article> (Дата обращения 09.12.2019)
180. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use / L.H. Eusebi, S. Rabitti, M.L. Artesiani [et al.].–Text: visual // J Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 32, № 7. – P. 1295-1302.
181. Puri, R. The spectrum of surgical remediation of transoral incisionless fundoplication-related failures / R. Puri, C.D. Smith, S.P. Bowers. – Text: visual // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 1089-1093.
182. Quality indicators for the management of Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma: international consensus recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium / P. Sharma, D.A. Katzka, N.

- Gupta [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, № 6. – P. 1599-1606.
183. Radiofrequency ablation devices / U. Navaneethan, N. Thosani, A. Goodman [et al.]. –Text: visual // *VideoGIE*. – 2017. – Vol. 2, № 10. – P. 252-259.
184. Radiofrequency ablation for Barrett's-associated intramucosal carcinoma: a multi-center follow-up study / A.C. Strauss, A.T. Agoston, P.S. Dulai [et al.]. –Text: visual // *Surg Endosc*. – 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 3366-3372.
185. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia / N.J. Shaheen, P. Sharma, B.F. Overholt [et al.]. –Text: visual // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360, № 22. – P. 2277-2288.
186. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial / K.N. Phoa, F.G. van Vilsteren, B.L. Weusten [et al.]. –Text: visual // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 12. – P. 1209-1217.
187. Randomised clinical trial: transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD / B. Håkansson, M. Montgomery, G.B. Cadiere [et al.]. –Text: visual // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 42, № 11-12. – P. 1261-1270.
188. Recurrence of esophageal intestinal metaplasia after endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: results from a US Multicenter Consortium / M. Gupta, P.G. Iyer, L. Lutzke [et al.]. –Text: visual // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145, № 1. – P. 79-86.
189. Reed, C.C. Durability of Endoscopic Treatment for Dysplastic Barrett's Esophagus / C.C. Reed, N.J. Shaheen. – Text: visual // *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 171–186.
190. Revisional laparoscopic antireflux surgery after unsuccessful endoscopic fundoplication / B.P. Witteman, B.F. Kessing, G. Snijders [et al.]. –Text: visual // *Surg Endosc*. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 2231-2236.
191. Rhee, H. Cellular origins of Barrett's esophagus: the search continues / H. Rhee, D.H. Wang. – Text: visual // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 51.

192. Richter, J.E. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease / J.E. Richter, J.H. Rubenstein. – Text: visual // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 267-276.
193. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium / D.V. Gopal, D.A. Lieberman, N. Magaret [et al.]. –Text: visual // *Dig Dis Sci*. – 2003. – Vol. 48, № 8. – P. 1537-1541.
194. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis / C.S. Kwok, A.K. Arthur, C.I. Anibueze [et al.]. –Text: visual // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 107, № 7. – P. 1011-1019.
195. Rodriguez, H.A. Secrets for successful laparoscopic antireflux surgery: mesh hiatoplasty / H.A. Rodriguez, B.K. Oelschlager. – Text: visual // *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 1-7.
196. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement / A. Săftoiu, C. Hassan, M. Areia [et al.]. – Text: electronic // *Endoscopy*. – 2020. – URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1104-5245> (Дата обращения 12.02.2020).
197. Roman, S. Mechanisms of Barrett's oesophagus (clinical): LOS dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects / S. Roman, P.J. Kahrilas. – Text: visual // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. – 2015. – Vol. 29, № 1. – P. 17-28.
198. Runge, T.M. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma / T.M. Runge, J.A. Abrams, N.J. Shaheen. – Text: visual // *Gastroenterology clinics of North America*. – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 203-231.
199. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus / D.S. Levine, P.L. Blount, R.E. Rudolph, B.J. Reid. – Text: visual // *Am J Gastroenterol*. – 2000. – Vol. 95, № 5. – P. 1152-1157.
200. Safety of endoscopic mucosal resection for Barrett's esophagus / Y. Tomizawa, P.G. Iyer, L.M. Wong Kee Song [et al.]. –Text: visual // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1440-1447; quiz 1448.

201. Safety of the six-shooter multiband mucosectomy device for endoscopic resection in Barrett's esophagus in 7743 resections: a retrospective international multicenter study / K. Belghazi, K. Wang, R. Milano [et al.]. – Text: visual // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2018. – Vol. 87. – P. AB83.
202. Sandhu, D.S. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease / D.S. Sandhu, R. Fass. – Text: visual // *Gut and liver*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 7-16.
203. Savarino, E. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations / E. Savarino, P. Zentilin, V. Savarino. – Text: visual // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 371-380.
204. Savary, M. *Der Ösophagus* / M. Savary, G. Miller. – Solothurn, Switzerland: Gassmann Verlag, 1977. – 247 s. – Text: visual.
205. Schneider, J.L. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors / J.L. Schneider, F. Kolitsopoulos, D.A. Corley. – Text: visual // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 73-82.
206. Schoppmann, S.F. Does anti-reflux surgery disrupt the pathway of Barrett's esophagus progression to cancer? / S.F. Schoppmann, I. Kristo, M. Riegler. – Text: visual // *Transl Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – Vol.3. – P. 101.
207. Significance of Nissen fundoplication after endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus / O. Skrobic, A. Simic, N. Radovanovic [et al.]. – Text: visual // *Surg Endosc*. – 2016. – Vol. 30, № 9. – P. 3802-3807.
208. Singh, T. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus and early esophageal cancer: Where do we go from here? / T. Singh, M.R. Sanaka, P.N. Thota. – Text: visual // *World journal of gastrointestinal endoscopy*. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 165-174.
209. Soresi, A.L. Diaphragmatic hernia: its unsuspected frequency, its diagnosis, technic for radical cure / A.L. Soresi. – Text: visual // *Ann Surg*. – 1919. – Vol. 69, № 3. – P. 254-270.
210. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis / S. Singh,

- A.G. Singh, P.P. Singh [et al.]. –Text: visual // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11, № 6. – P. 620-629.
211. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial / F.G. van Vilsteren, R.E. Pouw, S. Seewald [et al.]. –Text: visual // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 6. – P. 765-773.
212. Strand, D.S. 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review / D.S. Strand, D. Kim, D.A. Peura. – Text: visual // Gut Liver. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 27-37.
213. Stylopoulos, N. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy / N. Stylopoulos, D.W. Rattner. – Text: visual // Annals of surgery. – 2005. – Vol. 241, № 1. – P. 185-193.
214. Survival rates for esophageal cancer. – Text: electronic // American cancer society. – 2017. – URL: <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (Дата обращения 09.12.2019).
215. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma / J. Lagergren, R. Bergstrom, A. Lindgren, O. Nyren. – Text: visual // N Engl J Med. – 1999. – Vol. 340, № 11. – P. 825-831.
216. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events / G. Chadwick, O. Groene, S.R. Markar [et al.]. –Text: visual // Gastrointest Endosc. – 2014. – Vol. 79, № 5. – P. 718-731.
217. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria / P. Sharma, J. Dent, D. Armstrong [et al.]. –Text: visual // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 1392-1399.
218. The effect of antireflux surgery on esophageal carcinogenesis in patients with barrett esophagus: a systematic review / E.Y. Chang, C.D. Morris, A.K. Seltman [et al.]. –Text: visual // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246, № 1. – P. 11-21.
219. The effects of transoral incisionless fundoplication on chronic GERD patients: 12-month prospective multicenter experience / E.B. Wilson, W.E. Barnes, P.G.

- Mavrelis [et al.]. –Text: visual // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 36-46.
220. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease / C.S. Davis, A. Baldea, J.R. Johns [et al.]. –Text: visual // JSLS. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 332-341.
221. The histologic spectrum of Barrett's esophagus / A. Paull, J.S. Trier, M.D. Dalton [et al.]. –Text: visual // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 295, № 9. – P. 476-480.
222. The incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus has been overestimated / T.K. Desai, J. Singh, N. Samala, P. Subbiah. – Text: visual // Am J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 7. – P. 1364-1365.
223. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis / T.K. Desai, K. Krishnan, N. Samala [et al.]. –Text: visual // Gut. – 2011. – Vol. 61, № 7. – P. 970-976.
224. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus / S. Biswas, M. Quante, S. Leedham, M. Jansen. – Text: visual // Virchows Arch. – 2018. – Vol. 472, № 1. – P. 43-54.
225. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.]. –Text: visual // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 8. – P. 1900-1920; quiz 1943.
226. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens / J.M. Leers, S.R. DeMeester, A. Oezcelik [et al.]. –Text: visual // Ann Surg. – 2011. – Vol. 253, № 2. – P. 271-278.
227. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus / J.A. Evans, D.S. Early, N. Fukami [et al.]. –Text: visual // Gastrointest Endosc. – 2012. – Vol. 76, № 6. – P. 1087-1094.
228. The role of the modified Nissen procedure in the prevention of reflux following Heller's extramucosal cardiomyotomy / J. Dor, P. Humbert, V. Dor [et al.]. – Text: visual // Mémoires. Académie de chirurgie. – 1962. – Vol. 88. – P. 877-882.

229. The usefulness of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers comparing with endoscopic mucosal resection / J. Konishi, N. Kobayashi, Y. Hirahara, R. Sekiguchi. – Text: visual // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2012. – Vol. 75, № 4. – P. AB469.
230. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R.J. Schlemper, R.H. Riddell, Y. Kato [et al.]. –Text: visual // *Gut*. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 251-255.
231. Thijssens, K. Tackers on the diaphragm / K. Thijssens, C. Hoff, J. Meyerink. – Text: visual // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9345. – P. 1586.
232. Three-year results of a multicenter prospective study of transoral incisionless fundoplication / V. Muls, A.J. Eckardt, M. Marchese [et al.]. –Text: visual // *Surg Innov*. – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 321-330.
233. Time trends in the incidence of esophageal adenocarcinoma, gastric adenocarcinoma, and superficial esophagogastric junction adenocarcinoma / K. Matsuno, R. Ishihara, M. Ohmori [et al.]. –Text: visual // *J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 54, № 9. – P. 784-791.
234. Tobey, N.A. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification / N.A. Tobey, R.C. Orlando. – Text: visual // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol. 101, № 5. – P. 1220-1228.
235. Toupet, A. Technique d'esophago-gastroplastie avec phreno-gastropexie dans la cure radicales des hernies hiatales et comme complement de l'operation de Heller dans les cardiospasmes / A. Toupet. – Text: visual // *Mémoires. Académie de chirurgie*. – 1963. – Vol. 89. – P. 394-399.
236. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: the TEMPO Randomized Clinical Trial / K.S. Trad, W.E. Barnes, G. Simoni [et al.]. –Text: visual // *Surg Innov*. – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 26-40.
237. Transoral incisionless fundoplication: is it as safe and efficacious as a Nissen or Toupet fundoplication? / P. Toomey, A. Teta, K. Patel [et al.]. –Text: visual // *Am Surg*. – 2014. – Vol. 80, № 9. – P. 860-867.

238. Treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma using radiofrequency ablation or endoscopic mucosal resection + radiofrequency ablation: Meta-analysis and systematic review / M.V. de Matos, A.M. da Ponte-Neto, D.T.H. de Moura [et al.]. – Text: visual // *World J Gastrointest Endosc.* – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 239-248.
239. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H.B. El-Serag, S. Sweet, C.C. Winchester, J. Dent. – Text: visual // *Gut.* – 2013. – Vol. 63, № 6. – P. 871-880.
240. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis / A. Tran-Duy, B. Spaetgens, A.W. Hoes [et al.]. – Text: visual // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 1706-1719.
241. Vardar, R. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? / R. Vardar, M. Keskin. – Text: visual // *Turk J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 28, № Suppl 1. – P. S16-S21.
242. Velanovich, V. Measuring gastroesophageal reflux disease: relationship between the Health-Related Quality of Life score and physiologic parameters / V. Velanovich, R. Karmy-Jones. – Text: visual // *Am Surg.* – 1998. – Vol. 64, №7. – P. 649-653.
243. Whitson, M.J. Predictors of progression to high-grade dysplasia or adenocarcinoma in Barrett's esophagus / M.J. Whitson, G.W. Falk. – Text: visual // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 299-315.
244. World Gastroenterology Organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease / R. Hunt, D. Armstrong, P. Katelaris [et al.]. – Text: visual // *J Clin Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 51, № 6. – P. 467-478.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1 – Опросник GERD-HRQL (Velanovich, 1998) [242]

Вопросы по симптомам (лучший показатель (здоровья) 0, худший (нездоровья) 5.						
Как сильно выражена изжога?	0	1	2	3	4	5
Бывает ли изжога, когда ложитесь?	0	1	2	3	4	5
Бывает ли изжога. Когда встаете утром?	0	1	2	3	4	5
Есть ли изжога после еды?	0	1	2	3	4	5
Влияет ли изжога на ваш выбор питания?	0	1	2	3	4	5
Вызывает ли изжога нарушение сна? (Просыпаетесь ли от изжоги?)	0	1	2	3	4	5
Бывает ли у вас трудное глотание (нарушение глотания)?	0	1	2	3	4	5
Бывает ли у вас боль при глотании?	0	1	2	3	4	5
Чувствуете ли вы вздутие или распирание вверху живота?	0	1	2	3	4	5
Если вы принимаете лекарства, эффективны ли они весь день?	0	1	2	3	4	5
Как вы оцениваете удовлетворенность вашим настоящим состоянием (самочувствием)?	Удовлетворен		Нейтрально		Не удовлетворен	