

УДК 616.329-018.73-072.1

**ТРАНСФОРМАЦИЯ ПИЩЕВОДНЫХ И  
ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ  
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н.,  
профессор  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Дурлештер Владимир Моисеевич - д.м.н.,  
профессор  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия  
Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Шабанова Наталья Евгеньевна  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Половинкина Марина Александровна  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Изучена трансформация клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у 61 пациента, перенесшего хирургическое лечение. Продемонстрировано, что оригинальная технология формирования арефлюксной кардии приводит в течение 1 года послеоперационного наблюдения к устранению изжоги у 94,1% пациентов с ГЭРБ без пищевода Баррета (ПБ) и у 95,6% с ПБ, уменьшению частоты внепищеводных проявлений и не сопровождается появлением послеоперационных синдромов.

**Ключевые слова:** ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ, ПИЩЕВОДНЫЕ И ВНЕПИЩЕВОДНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

UDC 616.329-018.73-072.1

**TRANSFORMATION OF ESOPHAGEAL  
AND OUT-ESOPHAGEAL FEATURES OF  
GASTRO ESOPHAGEAL REFLUX AFTER  
SURGERY**

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna, MD, prof.  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia  
Kuban State Medical University, Krasnodar,  
Russia*

Durleshter Vladimir Moiseevich, MD, prof.  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia  
Kuban State Medical University, Krasnodar,  
Russia*

Shabanova Natalia Evgen'evna  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Polovinkina Marina Alexandrovna  
*City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

The transformation of clinic features of gastro esophageal reflux disease (GERD) was studied in 61 patient who underwent surgery. It was shown that areflux cardia formation technology led to eradication of heartburn in 94.1% patients without Barrett esophagus and 95.6% with one during a year after surgery. There were no post-operative syndromes noted.

**Key words:** GASTRO ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, ESOPHAGEAL AND OUT-ESOPHAGEAL FEATURES, SURGICAL TREATMENT

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое заболевание, поражающее до одной четверти населения развитых стран мира [1, 2]. Оно характеризуется изжогой (чувством жжения, распространяющимся от нижней части грудной клетки вверх по направлению к шее) и/или регургитацией [3]. ГЭРБ может влиять на основные проявления жизнедеятельности человека, его работу, сон, формы проведения досуга, существенно снижая параметры качества жизни (КЖ) [4, 5]. В связи с этим в клинической практике следует делать акцент на основные клинические проявления течения заболевания при диагностике и оценке эффективности терапии [6, 7].

ГЭРБ может проявляться целым спектром внепищеводных проявлений [8, 9]. Далее мы представим краткий обзор литературы, посвященный оценке патогенетических взаимосвязей между патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом и его основными внепищеводными проявлениями.

В большом популяционном исследовании, проведенном в США, частота бронхиальной астмы (БА) оказалась выше в популяции больных с ГЭРБ (11,6%), по сравнению с лицами, не имеющими симптомов гастроэзофагеального рефлюкса на протяжении предыдущего года (7,9%); вместе с тем, эта тенденция не достигала степени статистической достоверности [1]. В целом, 25,7% лиц с БА имеют ГЭРБ, по сравнению с 19,8% популяции в целом. В Великобритании, по данным врачей общей практики, в течение 1 года после диагностики ГЭРБ риск иметь БА повышается незначительно [odds ratio (OR) 1.4; 95% доверительный интервал (CI) 1.0–2.1] [10]. В большом исследовании, включающем параллельные группы из 207 пациентов с БА и симптомами кислого рефлюкса, показано, что среди лиц, пролеченных лансопразолом, достоверно меньшее число пациентов имели обострение БА, по сравнению с больными, получавшими плацебо (8 против 22, соответственно,  $P < 0.05$ )

[11]. В перекрестном исследовании было продемонстрировано, что 27% больных с БА и ГЭРБ отметили улучшение дыхательной функции легких, как минимум, на 20% при терапии омепразолом против 9% лиц получавших плацебо [12]. Другое перекрестное исследование выявило существенное уменьшение симптомов БА ночью ( $P < 0.05$ ), но не днем ( $P = 0.14$ ) во время терапии омепразолом [13]. В этом исследовании предикторами эффективности терапии омепразолом выступали увеличение закисление дистального отдела пищевода и повышенный индекс массы тела [14].

Выделяют следующие патогенетические механизмы выявленных клинических взаимосвязей. Снижение рН или повышение давления в пищеводе может вести к бронхоспазму через вагальные рефлекссы [15]. С другой стороны, бронхоспазм может быть индуцирован аспирацией рефлюксата в дыхательные пути [16]. Указанные механизмы могут иметь наибольшее значение во время сна, когда увеличивается длительность и высота патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, БА может провоцировать ГЭР во время кашля вследствие повышения градиента давления брюшная полость – грудная клетка и/ или влияния медикаментов, применяемых при БА на давление в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) и желудочную секрецию [17]. Эти механизмы получили подтверждение в эпидемиологических исследованиях, свидетельствующих о повышении риска ГЭРБ у пациентов с ранее диагностированной БА (OR 3.2; 95% CI 2.6–4.0) [18].

В популяционных исследованиях, проведенных в США, 37,0% лиц с ГЭРБ имели некардиальные боли (НБ) в грудной клетке (определяемые как боли в грудной клетке у пациентов, не имеющих заболеваний сердца) против 7,9% среди лиц без ГЭРБ (OR 4.7; 95% CI 3.0–7.3) [1]. С другой стороны частота ГЭРБ среди лиц с НБ составила 33,2% против 19,8% в популяции. Популяционное исследование в Гонконге также

продемонстрировало, что ГЭРБ является фактором риска НБ (OR 3.4; 95% CI 2.6–4.3) [11]. В Великобритании в исследовании, проводимом врачами общей практики, также был выявлен повышенный риск выявления НБ в течение года после диагностики ГЭРБ (OR 2.3; 95% CI 1.8–2.8) [10]. Диагностика ГЭРБ в этом исследовании также повышала риск выявления стенокардии (OR 3.2; 95% CI 2.1–4.9) [10].

Антисекреторная терапия, в частности ингибиторы протонной помпы (ИПП), используется в качестве диагностической пробы при НБ. В исследовании 70 пациентов с ГЭРБ и НБ у 92% было отмечено уменьшение болей в грудной клетке против 33% у лиц, получавших плацебо ( $P = 0.001$ ) [19]. В схожем исследовании 42 пациентов с ГЭРБ и НБ боли в грудной клетке уменьшались у 71% больных, получавших омепразол против 18% лиц с плацебо [20].

Закисление дистального отдела пищевода считается основным патогенетическим механизмом НБ; подчеркивается общность вагальной иннервации пищевода и сердца [19]. Если влияние медикаментозной антисекреторной терапии на непищеводные проявления ГЭРБ изучено достаточно хорошо, то трансформация непищеводных проявлений под влиянием хирургического лечения нуждается в дальнейшем исследовании.

**Цель** нашей работы – оценить трансформацию пищеводных и непищеводных проявлений ГЭРБ после хирургического лечения.

**Материал и методы.** Проведено обследование 80 пациентов с ГЭРБ, в том числе 36 больных с ПБ, находившихся на лечении в МУЗ Городская больница №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно – диагностическое объединение» (КМЛДО) в 2007 – 2010 годах. В исследование включались пациенты с клинической картиной ГЭРБ и длительностью анамнеза заболевания более пяти лет. В результате проспективного динамического наблюдения больные были разделены на 3 группы. В 1–ю группу (21 человек) вошли больные, у которых установлена

неэрозивная форма (НЭРБ) заболевания, во вторую включены пациенты с эзофагитом А и В стадий по Лос – Анджелесской классификации (n=23). Третья группа была представлена пациентами, у которых выявили пищевод Барретта (ПБ) (n=36). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) была диагностирована у 67 человек (83,8%) из 80 обследованных. Консервативную терапию получали все лица, находящиеся на динамическом диспансерном наблюдении; хирургическое лечение было проведено 61 (76,3%) из них по методике В.И. Оноприева.

Наблюдаемые больные прошли комплексное клиническое, морфологическое и функциональное исследование, включающее: эндоскопическую и морфологическую оценку слизистой оболочки пищевода, полипозиционное рентгенологическое исследование эзофагогастродуоденального комплекса, суточное рН-мониторирование, исследование нутритивного статуса. Статистическую обработку полученных данных производили на IBM – совместимом компьютере на базе Intel Pentium IV с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и программы «Статистика-6» для Windows XP (версия 2002).

**Результаты исследования.** В таблицах 1, 2 суммированы жалобы больных, предъявляемые ими на диспансерном приеме (активный вызов или самообращение), из которых следует, что характер и частота предъявляемых жалоб меняется в зависимости от сроков послеоперационного периода.

Таблица 1 - Трансформация клинической картины у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без пищевода Барретта после хирургического лечения в зависимости от длительности послеоперационного периода

Симптомы	До операции, n = 35 чел. (%)	Через 1,5-2 мес, n = 35 чел. (%)	Через 6 мес, n = 23 чел. (%)	Через 1 год, n = 17 чел. (%)
1	2	3	4	5
Изжога	14 (40,0)	5 (14,3)*	2 (8,7)*	1 (5,9)*
– слабая	9 (25,7)	3 (8,6)	1 (4,4)	1 (5,9)
– умеренная	1 (2,9)	2 (5,7)	1 (4,4)	0 (0)
– выраженная	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Отрыжка (воздухом, кислым)	23 (65,7)	10 (28,6)*	4 (17,4)*	0 (0)*
– слабая	5 (14,3)	7 (20,0)	3 (13,0)	0 (0)
– умеренная	11 (31,4)	2 (8,6)*	1 (4,4)*	0 (0)*
– выраженная	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0)*	0 (0)
Избыточная саливация	11 (31,4)	5 (14,3)	1 (4,4)*	0 (0)*
– слабая	6 (17,1)	3 (8,6)	1 (4,4)	0 (0)
– умеренная	3 (8,6)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
– выраженная	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Дисфагия	5 (14,3)	11 (31,4)	3 (13,0)	1 (5,9)
– слабая	3 (8,5)	7 (20,0)	3 (13,0)	1 (5,9)
– умеренная	1 (2,9)	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)
– выраженная	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Одинофагия	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– слабая	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Тошнота	7 (20,0)	5 (14,3)	3 (13,0)	2 (11,8)
– слабая	5 (14,3)	3 (8,6)	2 (8,7)	2 (11,8)
– умеренная	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (4,4)	0 (0)
Рвота	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– слабая	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– умеренная	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Осиплость голоса	8 (22,9)	6 (17,1)	0 (0)*	0 (0)*
– слабая	6 (17,1)	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)
– умеренная	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
Привычное покашливание	11 (31,4)	4 (11,4)	0 (0)*	0 (0)*
– слабое	9 (25,7)	2 (5,7)*	0 (0)*	0 (0)*
– умеренное	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
Болевой симптом	10 (28,6)	4 (11,4)	2 (8,7)	1 (5,9)

– слабый	8 (22,9)	2 (5,7)	2 (8,7)	1 (5,9)
– умеренный	2 (5,7)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
Таблица 5.1 (продолжение)				
1	2	3	4	5
Икота	4 (11,4)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
– слабая	4 (11,4)	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)
– умеренная	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Одышка	14 (40,0)	7 (20,0)	5 (21,7)	4 (23,5)
– слабая	10 (28,6)	6 (17,1)	4 (17,3)	3 (17,6)
– умеренная	4 (11,4)	1 (2,9)	1 (4,4)	1 (5,9)
Запоры	14 (40,0)	12 (34,3)	7 (30,4)	5 (29,4)
– слабый	7(20,0)	5 (14,3)	4 (17,4)	2 (11,8)
– умеренный	0 (0)	4 (11,4)	3 (13,0)	3 (17,6)
– выраженный	7 (20,0)	3 (8,6)	0 (0)	0 (0)

Здесь и далее \* - представлены достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) от показателей до операции.

Из таблицы 1. видно, что жалобы на изжогу уменьшались после проведенной операции через 1,5 – 2 месяца (40,0% и 14,3%,  $p < 0,05$ ) и через один год встречались у одного пациента, что составило 5,9%. Частота симптомов отрыжки воздухом и кислым достоверно уменьшилась через 2 месяца после хирургического вмешательства (65,7% и 28,6%,  $p < 0,05$ ); данные жалобы не наблюдались ни у одного пациента к концу года. Избыточная саливация у пациентов с ГЭРБ без ПБ достоверно снижалась через 6 месяцев (40% и 4,4%,  $p < 0,05$ ) и полностью исчезла к концу 1 года послеоперационного периода. Осиплость голоса и привычное покашливание у больных полностью исчезали через 6 месяцев.

Болевой симптом встречался в течение всего срока послеоперационного наблюдения реже и с меньшей интенсивностью. Пациенты отмечали изменение характера боли: до хирургического лечения и через 2 месяца после него боль локализовалась за нижней третью грудины, а через год боль чаще беспокоила в эпигастрии и обоих подреберьях, что было связано с экстрапищеводными причинами. В группе наблюдения через год болевой симптом встречался у одного больного (5,9%).

Симптом дисфагии до операции встречался у 14,3% пациентов, а через 1,5 – 2 месяца после хирургического лечения наблюдался у 31,4% больных. Увеличение жалоб на дисфагию связано с перенесенной операцией. После оперативного вмешательства дисфагия клинически протекает в легкой степени.

Такие жалобы, как одинофагия и рвота пациенты не предъявляли уже через 2 месяца, в течение дальнейшего периода наблюдения они не регистрировались. Все остальные клинические симптомы имели тенденцию к снижению на каждом этапе наблюдения.

Таблица 2 - Трансформация клинической картины у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с пищеводом Барретта после хирургического лечения в зависимости от длительности послеоперационного периода

Симптомы	До операции, n = 26 чел. (%)	Через 1,5-2 мес, n = 26 чел. (%)	Через 6 мес, n = 26 чел. (%)	Через 1 год, n = 23 чел. (%)
1	2	3	4	5
Изжога	20 (76,9)	6 (23,1)*	2 (7,7)*	1(4,4)*
– слабая	9 (34,6)	4 (15,4)	2 (7,7)	1 (4,4)
– умеренная	6 (23,1)	2 (7,7)	0 (0)*	0 (0)*
– выраженная	5 (19,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Отрыжка (воздухом, кислым)	23 (88,5)	4 (15,4)*	2 (7,7)*	1 (4,4)*
– слабая	12 (46,2)	4 (15,4)	2 (7,7)*	1 (4,4)*
– умеренная	9 (34,6)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*
– выраженная	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Избыточная саливация	4 (15,3)	4 (15,4)	2 (7,7)	1 (4,4)
– слабая	1 (3,8)	2 (7,7)	2 (7,7)	1 (4,4)
– умеренная	2 (7,7)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
– выраженная	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Дисфагия	6 (23,1)	10 (38,5)	4 (15,4)	2 (8,7)
– слабая	4 (15,4)	6 (23,1)	2 (7,7)	2 (8,7)
– умеренная	2 (7,7)	4 (15,4)	2 (7,7)	0 (0)
Одинофагия	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– слабая	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



Тошнота	8 (30,8)	6 (23,1)	4 (15,4)	1 (4,4)
– слабая	8 (30,8)	4 (15,4)	4 (15,4)	1 (4,4)
– умеренная	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Таблица 5.2 (продолжение)				
1	2	3	4	5
Осиплость голоса	10 (38,4)	6 (23,1)	0 (0)*	0 (0)*
– слабая	9 (34,6)	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)
– умеренная	1 (3,8)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Привычное покашливание	11 (42,3)	8 (30,8)	2 (7,7)*	0 (0)*
– слабое	9 (34,6)	4 (15,4)	2 (7,7)	0 (0)*
– умеренное	2 (7,7)	4 (15,4)	0 (0)	0 (0)
Болевой симптом	9 (34,6)	8 (30,8)	4 (15,4)	2 (8,7)
– слабый	6 (23,1)	6 (23,1)	2 (7,7)	2 (8,7)
– умеренный	3 (11,5)	2 (7,7)	2 (7,7)	0 (0)
Икота	6 (23,1)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
– слабая	4 (15,4)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
– умеренная	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Одышка	10 (38,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	2 (8,7)
– слабая	9 (34,6)	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (8,7)
– умеренная	1 (3,8)	2 (7,7)	2 (7,7)	0 (0)
Запоры	15 (57,7)	14 (53,9)	14 (53,9)	7 (30,4)
– слабый	9 (34,6)	8 (30,8)	8 (30,8)	5 (21,7)
– умеренный	6 (23,1)	6 (23,1)	6 (23,1)	2 (8,7)

В данной клинической группе частота изжоги (76,9%) и отрыжки воздухом и кислым (88,5%) достоверно уменьшались через 1,5– 2 месяца после операции (23,1% и 15,4%,  $p < 0,05$ ) и встречались через 1 год в 4,4% случаев. Осиплость голоса у пациентов достоверно исчезла спустя полгода (38,4% и 0%,  $p < 0,05$ ). Частота жалоб на привычное покашливание достоверно уменьшалась через 6 месяцев (42,3% и 7,7%,  $p < 0,05$ ), а к году эти жалобы полностью отсутствовали.

Встречаемость дисфагии и одышки уменьшалась в течение всего срока послеоперационного наблюдения и наблюдалась через 1 год у 8,7% пациентов.

Частота болевого симптома уменьшалась в течение всего периода наблюдения, боли в животе встречались в 8,7% случаев через 1 год после

оперативного вмешательства, при этом характер болей изменялся схожим образом с таковыми у пациентами без ПБ.

Частота остальных жалоб уменьшалась во время всего периода послеоперационного наблюдения.

Таким образом, проведенный клинический анализ выявил уменьшение и(или) исчезновение основных клинических симптомов ГЭРБ после проведенного хирургического лечения в течение первого года наблюдения в послеоперационном периоде.

Внепищеводные проявления ГЭРБ (НБ, хронический кашель, рецидивирующий фарингит) до операции встречались у 27,8%, а через 1 год после оперативного вмешательства были диагностированы 5,0% обследованных ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение полученных результатов.** Наиболее часто применяемой операцией при ГЭРБ по данным литературы является фундопликация по Ниссену [21-23]. Типичными осложнениями этой операции являются: дисфагия, невозможность отрыжки, рвоты; стеноз на уровне нижней трети манжеты; соскальзывание манжеты вниз (телескопический эффект); желудочный свищ в области дна и манжеты [24].

Осложнения при операции фундопликации по Ниссену описаны в ряде работ. Послеоперационная дисфагия в результате тугого наложения манжеты отмечается в 2,4 – 50% случаев. Быстрое насыщение, чувство переполнения желудка, при невозможности или затруднении отрыжки и рвоты вздутие живота, описанное как "gas-bloat" синдром – в 3 – 48%. Возникновение рецидивов эзофагита на фоне ГЭР отмечается в 6 – 19% случаев [22]. Соскальзывание манжеты обнаружили в 1 из 25 случаев [25], в 21 из 50 случаев [26] и в 14 из 61 случая [27].

В МУЗ Городская больница №2 «КМЛДО» больным ГЭРБ выполняется устранение ГПОД, формирование арефлюксной кардии по

В.И.Оноприеву (патент № 2004197 от 15.12.93 г.). Технология оперативного лечения предполагает: 1) дозированную денервацию желудка; 2) низведение пищевода в брюшную полость с боковой инвагинацией между передней и задней стенками дна желудка; 3) восстановление всех топографо-анатомических элементов арефлюксной кардии. Данная операция при правильном и точном соблюдении техники позволяет избежать развития постфундопликационного синдрома.

Оригинальная технология формирования арефлюксной кардии приводит в течение 1 года послеоперационного наблюдения к устранению изжоги у 94,1% пациентов с ГЭРБ без ПБ и у 95,6% с ПБ, уменьшению частоты внепищеводных проявлений и не сопровождается появлением послеоперационных синдромов.

### Литература

1. *Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota// *Gastroenterology* 1997. – vol. 112. – p. 1448–1456.
2. *Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al.* Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study// *Gut* 2003; 52: 1085–1089.
3. *Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ.* Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice// *Br Med J* 2001; 322: 344–347.
4. *Wiklund I, Talley NJ.* Update on health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease// *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2003; 3: 341–350.
5. *Wiklund I.* Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease// *Dig Dis* 2004; 22: 108–114.
6. *Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl 2): S1–16.
7. *Dent J, Armstrong D, Delaney B, et al.* Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs// *Gut* 2004; 53(Suppl 4): iv1–24.
8. *Napierkowski J, Wong RK.* Extraesophageal manifestations of GERD// *Am J Med Sci* 2003; 326: 285–299.
9. *Bradford Hill A.* The environment and disease: association or causation?// *Proceedings of the Royal Society of Medicine*; 1965, 295.
10. *Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, et al.* Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice// *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751–760.
11. *Littner MR, Leung, FW, Ballard ED, et al.* Lansoprazole for 24 weeks reduces asthma exacerbations and improves quality of life in subjects with symptoms of acid reflux—a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial// *Am J Gastroenterol* 2002; 97: S13.
12. *Meier JH, McNally PR, Punja M, et al.* Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study// *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2127–2133.
13. *Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO.* Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole// *Chest* 1999; 116: 1257–1264.
14. *Kiljander T, Salomaa ER, Hietanen E, et al.* Asthma and gastro-oesophageal reflux: can the response to anti-reflux therapy be predicted? // *Respir Med* 2001; 95: 387–392.
15. *Wright RA, Miller SA, Corsello BF.* Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans// *Gastroenterology* 1990; 99: 71–73.
16. *Bannister WK, Sattilaro AJ, Otis RP.* Therapeutic aspects of aspiration pneumonitis in experimental animals// *Anaesthesiology* 1961; 22: 440–443
17. *Alexander JA, Hunt LW and Patel AM.* Prevalence, pathophysiology, and treatment of patients with asthma and gastroesophageal reflux disease// *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1055–1063
18. *Kotzan J, Wade W, Yu. HH* Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease// in a Medicaid population// *Pharm Res* 2001; 18: 1367–1372.[
19. *Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al.* Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain// *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 369–377.

20. *Pandak WM, Arezo S, Everett S, et al.* Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring// *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 307–314
21. *Черноусов, А.Ф.* Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта / *А.Ф.Черноусов, Д.В.Ручкин, А.Ю.Семенов // Хирургия.* – 2001. – № 1. – С.20 – 32.
22. *Черноусов, А.Ф.* Рефлюкс–эзофагит / *А.Ф.Черноусов, А.Л.Шестаков, Г.С.Тамазян.* – М.: ИздАт, 1999. – 136 с.
23. *Nissen, R.* Surgery of hiatal and other diaphragmatic hernias / *R.Nissen, M.Rossetti // J. Int. Coll. Surg.* – 1965. – V. 43. – P. 663.
24. *Напалков, А.Н.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Пищевод Барретта: Учебное пособие / *А.Н.Напалков, А.П.Михайлов, А.М.Данилов.* – СПб.: Изд – во С.–Петерб. ун–та, 2006. – 61 с.
25. *Leonardi, H.K.* Reoperation for complications of the Nissen fundoplication / *H.K.Leonardi, R.E.Crazier, F.H.Ellis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1989. – V. 81. – P. 50 – 56.
26. *Siewert, J.R.* Fundoplication: how to do it? Periesophageal wrapping as a therapeutic principal in gastroesophageal reflux prevention / *J.R.Siewert, H.Feussner, S.J.Walker //World J. Surg.*–1992.–V. 16.- P.326–334.
27. *Rieger, N.A.* Reoperation after failed antireflux surgery / *N.A.Rieger, G.G.Jamieson, R.Britten-Jones, S.Tew // Br. J. Surg.* – 1994. – V. 81. – P. 1159 – 1161.