



ПОСТГАСТРОРЕЗЕКЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА

Лазебник Л.Б., Васнев О.С., Янова О.Б.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологи ДЗ г. Москвы

Янова Оксана Борисовна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор литературных данных, посвященных патогенетическим аспектам развития рефлюкс-эзофагита, метаплазии, дисплазии, опухоли пищевода после гастрэктомии и частичной резекции желудка в эксперименте и клинической практике.

Ключевые слова: постгастрорезекционные синдромы; рефлюкс-эзофагит; гастрэктомия; резекция желудка.

SUMMARY

The article is a an overview of the literature data on pathogenetic aspects of the development of reflux esophagitis, metaplasia, dysplasia, cancer of the esophagus after gastrectomy and partial gastrectomy in the experiment and clinical practice.

Keywords: postgastroresection syndrome; reflux esophagitis; gastrectomy; gastric resection.

Стабильно высокая заболеваемость раком желудка привела к широкому применению хирургического способа лечения как наиболее эффективного [1]. При этом онкологическим принципам соответствуют объемные операции, расширенные резекции — гастрэктомия и субтотальная резекция желудка. Рефлюкс-эзофагит, возникающий после гастрэктомии и резекции кардии, по своей этиологии относится к пептическим послеоперационным эзофагитам, которым страдают более трети больных после операции [1 – 9]. Считается, что реконструктивные операции типа Ру (с наложением Y-образного анастомоза) более благоприятны в плане профилактики послеоперационного рефлюкс-эзофагита, однако существуют сведения, что и после такой модификации операции рефлюкс-эзофагит и жалобы на изжогу выявляются столь же часто [10; 11; 12; 13; 14].

В основе развития рефлюкс-эзофагита после гастрэктомии лежит разрушение функциональных запирательных механизмов (острый угол перехода пищевода в желудок, газовый пузырь в дне желудка, нижний пищеводный сфинктер — при дистальной

резекции пищевода), формирование вертикально расположенного эзофагоюноанастомоза (между пищеводом и тонкой кишкой, как правило, формируется угол 180°). Воздуху, поступающему с пищей, негде накапливаться, образовав газовый пузырь, препятствующий регургитации кишечного содержимого [15].

Немаловажная роль в возникновении двигательных нарушений пищевода и желудка, лежащих в основе развития рефлюкс-эзофагита, отводится дисбалансу парасимпатического и симпатического звеньев нервной регуляции органов ЖКТ и как следствие его — нарушению перистальтической активности [16]. Дискоординация работы парасимпатической и симпатической нервной системы является следствием стволовой ваготомии после гастрэктомии и резекции желудка. В эксперименте доказано, что после двусторонней ваготомии исчезает перистальтика пищевода и снижается его тонус, а односторонняя ваготомия приводит к снижению амплитуды сокращений в теле пищевода. Причем показано, что чем ниже выполняется ваготомия, тем менее выражены двигательные расстройства

пищевода [17; 18]. Жалобы на дисфагию у больных после резекции желудка и гастрэктомии — распространенное явление и в подавляющем большинстве случаев связаны не с механическими препятствиями, а именно с двигательными нарушениями пищевода. При рентгенологическом исследовании у большинства больных с дисфагией никаких патологических изменений в пищеводе не обнаруживается [20]. Однако, по данным манометрии, после резекции желудка и гастрэктомии отмечаются нарушения моторики пищевода — регистрируются показатели, характерные для эзофагоспазма (одномоментные, многопиковые сокращения преимущественно в дистальном отделе пищевода), а у больных с сохраненным НПС значительно снижается давление в области НПС [20]. Другие же исследователи считают, что после резекции желудка отмечается снижение амплитуды сокращений в теле пищевода, а в остальном моторика пищевода существенно не изменяется [21].

После гастрэктомии рефлюктат представлен содержимым тонкой кишки (компоненты, повреждающие слизистую оболочку — желчные кислоты, лизолецитин и трипсин), а после резекции желудка — кишечным содержимым и секретом культи желудка [22; 23]. Известно, что патологическое действие на слизистую оболочку желудка и пищевода рН-зависимо: конъюгированные желчные кислоты и лизолецитин активны при низких значениях рН, а неконъюгированные желчные кислоты и трипсин более токсичны при нейтральных и слабощелочных значениях рН [24 – 27]. Максимальное повреждение слизистой оболочки желчными кислотами в диапазоне рН 2–6 [28; 29]. Также существует мнение, что таурин-конъюгированные желчные кислоты способствуют развитию метаплазии и дисплазии слизистой пищевода [30]. В литературе неоднократно описывались случаи развития пищевода Барретта с появлением бокаловидных клеток у больных после гастрэктомии [10; 13; 14; 31 – 39]. Некоторые исследователи, на основании клинических наблюдений, предполагают роль билиарного рефлюкса в развитии рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию [40]. Желчные кислоты могут вызывать апоптоз (особенно в высокой физиологической концентрации) неизмененных клеток эпителия пищевода [41; 42].

Хроническое воспаление, индуцирующее биологические, химические и физические факторы, связано с повышенным риском возникновения рака у человека в разных органах, в том числе и в пищеводе [43 – 46]. К факторам риска относят воспалительную реакцию, которая длится от нескольких недель до нескольких лет. В течение этого периода активное воспаление, повреждение тканей и процессы заживления протекают одновременно. Сообщается, что около 25% всех случаев рака возникает из-за хронического воспаления [47]. Существуют многочисленные работы, подтверждающие, что лейкоциты, макрофаги и другие клетки воспаления,

продуцируя активные формы кислорода и азота, могут индуцировать в эпителиоцитах повреждение ДНК и РНК, генные мутации, посттрансляционные изменения ключевых белков, связанных с канцерогенезом [47 – 51].

Дезоксихоловая и хенодезоксихоловая желчные кислоты индуцируют экспрессию фермента ЦОГ-2, принимающего участие в канцерогенезе [52]. Дезоксихоловая кислота приводит к активации NF-κB, который позволяет клеткам с поврежденной ДНК противостоять апоптозу [53; 54].

Считается, что у больных с наличием в анамнезе выраженного гастроэзофагеального рефлюкса выше риск развития аденокарциномы пищевода, чем плоскоклеточного рака (соотношение вероятностей 43,5 к 1,1 соответственно) [55]. Однако последние экспериментальные и клинические исследования показали, что рефлюкс дуоденального содержимого в пищевод вызывает рак пищевода, при этом гистологический спектр рака включает и плоскоклеточный рак пищевода и аденокарциному пищевода [56 – 59].

В настоящее время наиболее популярными являются модели аденокарциномы пищевода у крыс [60 – 62]. Несколько штаммов крыс, например, Sprague-Dawley, F344, Вистар, были использованы для создания аденокарциномы пищевода. Полученного результата добивались, применяя разные хирургические методики — наложение эзофаго-еюноанастомоза, эзофаго-дуоденоанастомоза и другие [63; 64]. В 1989 году Пера и соавт. получили рефлюкс-индуцированную аденокарциному пищевода у крыс Sprague-Dawley после эзофагоеюностомии с сохранением желудка на фоне введения стимулятора канцерогенеза (2, 6-dimethylnitrosomorpholine) [65; 66]. Позже были предложены и другие модели получения рефлюкс-индуцированного рака пищевода (эзофагодуоденоанастомоз, эзофагоеюноанастомоз и т.п.) также с применением канцерогенов [59; 62]. Интересной находкой являлась модель дуоденоэзофагеального рефлюкса у крыс после гастрэктомии без применения канцерогенов. В результате было показано, что даже при отсутствии канцерогенов рак пищевода развился у половины оперированных животных [63].

В сводной *табл. 1* приведены результаты экспериментальной модели поражения пищевода рефлюктатом, по данным разных исследователей, на фоне канцерогенов и без них. Из приведенных результатов следует, что рефлюкс дуоденального содержимого приводит не только к тяжелым эрозивно-язвенным поражениям пищевода, но и провоцирует канцерогенез в слизистой пищевода [62; 68; 69].

Лечение постгастрорезекционных поражений пищевода сводится в основном к поиску новых способов реконструктивных хирургических операций [70 – 72]. Однако, судя по распространенности эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита,

Таблица 1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ РЕФЛЮКСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА					
Модели операций	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома пищевода	Дисплазия Метаплазия другое	Рефлюкс-эзофагит	Авторы
Арефлюксная	0	0	0		Attwood S.E. et al. [63]
Арефлюксная + канцероген	(3) 25%	0	(3) 25%		
Кислый рефлюкс	0	0	0		
Кислый рефлюкс + канцероген	(2) 20%	0	(3) 30%		
Дуоденальный рефлюкс	0	(1) 7%	(7) 50%		
Дуоденальный рефлюкс + канцероген	(9) 45%	(7) 35%	(13) 65%		
Смешанный рефлюкс + канцероген		(10/12) 83%			Takashi F. et al. [69]
Дуоденальный рефлюкс + канцероген		(10/13) 77%			
Арефлюксная + канцероген		(0/11)			
Смешанный рефлюкс		(12) 55%	(20) 91%	(17) 77%	Martin F. et al. [70]
Дуоденальный рефлюкс		(11) 42%	(21) 81%	(22) 85%	
Арефлюксная		(4) 16%	(6) 24%	0	

после резекции желудка оптимального способа хирургического лечения в профилактике этого осложнения пока нет. Классическая антирефлюксная терапия у таких больных малоэффективна. Применение прокинетиков не решило проблему. Определенные надежды возлагались на тримебутин. Тримебутин в отличие от других известных прокинетиков является агонистом периферических опиатных рецепторов и способствует высвобождению некоторых гастроинтестинальных пептидов (мотилин, вазоинтестинальный полипептид, гастрин и глюкагон) [73]. Этот факт особенно важен, если учесть, что у больных после резекции желудка с выключенной из пищеварения двенадцатиперстной кишкой нарушено выделение гастроинтестинальных полипептидов, что приводит к моторным и секреторным функциям органов желудочно-кишечного тракта. В экспериментальной работе Nogi K. и соавт. (2001) было продемонстрировано уменьшение частоты и выраженности дуодено-гастрального рефлюкса у собак, получавших тримебутин, после холецистэктомии [74]. Результаты антродуоденальной манометрии на участке Ру-сегмента тонкой кишки свидетельствуют о нарушении распространенности III фазы мигрирующего моторного комплекса, при этом введение тримебутина вызывало нормальную фазу III мигрирующего моторного комплекса [75].

Одним из возможных вариантов лечения может являться изменение не количества рефлюксов, а

качественного состава рефлюктата, например за счет увеличения содержания дезоксилированных холевых кислот. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — третичная желчная кислота, составляющая 1–5% пула желчных кислот организма человека и имеющая стероидную структуру, принципиально сходную с другими желчными кислотами. УДХК не стимулирует ЦОГ-2 или CDX2 экспрессии м-РНК в отличие от дезоксихолевой кислоты в эксперименте в эпителии Барретта [76]. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны слизистой пищевода [77]. Вопрос требует дальнейшего изучения.

Однако, учитывая нарушения нормальной анатомии после резекции желудка и отсутствие эффекта антирефлюксных оперативных вмешательств у ряда больных, выбор оптимальной медикаментозной терапии по-прежнему остается трудной задачей. Проблема постгастрорезекционных поражений пищевода не теряет своей актуальности в современной гастроэнтерологической практике и является предпосылкой к поиску новых патогенетически обоснованных подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics 2002 // *CA Cancer J Clin.* — 2005 — 5. P. 74–108.
2. *Жерлов Г.К., Кошель А.П.* Функциональные результаты операции формирования «искусственного желудка» после гастрэктомии и субтотальной резекции желудка // *Вестник хирургии.* — 2001. — Т. 160, № 4. — С. 22–26.
3. *Eichfeld U., Rose U., Glaser A.* Der postoperative alkalische Reflux nach totaler Gastrectomie wegen Magencarcinom // *Zentralbl Chir.* — 1994. — V. 119. — P. 23–27.
4. *Жерлов Г.К., Рудая Н.С., Смирнов А.И.* Клинико-эндоскопические и морфологические критерии оценки функции пищеводных анастомозов // *Хирургия.* — 2005. — № 7. — С. 9–14.
5. *Маркова Г.Ф.* Клиника и лечение последствий полного удаления желудка. — М.: Медицина, 1969. — С. 160.
6. *Аскерханов Г.Р., Загиров У.З., Гаджиев А.С.* Болезни оперированного желудка. — М.: Медпрактика, 1999. — С. 152.
7. *Зубарев П.Н.* Пострезекционные и постгастрэктомические синдромы. // *Практическая онкология.* — 2001. — Т. 7, № 3 — С. 31–34.
8. *Оноприев В.И., Уваров И.Б., Генрих С.Р., Самородский А.В. и др.* Концево-петлевой пищеводно-кишечный анастомоз в свете отдаленных функциональных результатов // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 2004. — Т. 6, № 5 — С. 80–84.
9. *Donovan I.A., Fielding J.W., Bradby H., Sorgi M. et al.* Bile diversion after total gastrectomy. // *Br J Surg.* — 1982. — № 69. — P. 389–390.
10. *Westhoff B.C., Weston A., Cherian R., Sharma P.* Development of Barrett's esophagus six months after total gastrectomy // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Nov; 99(11): 2271–7.
11. *Adachi S., Inagawa S., Enomoto T., Shinozaki E. et al.* Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for longterm comparison of reconstruction procedures // *Gastric Cancer.* — 2003. — Vol. 6. — P. 24–29.
12. *Feussner H., Weiser H.F., Liebermann-Meffert D., Siewert J.R.* Intestino-esophageal reflux following gastrectomy. Mechanism of action and effectiveness of esophago-jejunoplication // *Chirurg.* — 1988. — Vol. 59. — P. 665–669.
13. *Toshiaki Tanaka, Satoru Matono, Takeshi Nagano, Kohei Nishimura et al.* Esophageal stricture with Barrett's esophagus due to alkaline reflux after total gastrectomy successfully managed by duodenal diversion // *Esophagus.* — Vol. 6. — Number 4. — P. 273–277.
14. *Bassi D. G.; Paula P. R. et al.* Barrett's esophagus after total gastrectomy with roux-en-Y reconstruction // *Rev. Col. Bras. Cir.* — 2002. — Vol. 29, № 2. — P. 117–118.
15. *Марганиев Ш.М.* О механизме раскрытия и закрытия кардии при ахалазии пищевода // *Советская медицина.* — 1964. — № 10. — С. 21–23.
16. *Frieling T.* Antireflux therapy — more than acid reduction // *Internist (Berl).* — 2004. — P. 1364–1369.
17. *Hwang K., Essex H.E., Mann F.C.* A study of certain problems resulting from vagotomy in dogs with special reference to emesis // *J. Physiol.* — 1947. — Vol. 149. — P. 429–448.
18. *Carveth S.W., Schlegel J.F., Code C.F., Ellis F.H.* Esophageal motility after vagotomy, phrenicotomy, myotomy and myomectomy in dogs // *Surg., Gynecol. And Obstetr.* — 1962. — Vol. 114. — № 1. — P. 31–42.
19. *Silber W.* Postvagotomy dysphagia // *S A. Medical journal.* — 1969. — P. 803–805.
20. *Broll R., Kreisler V.* Motility disorders of the esophagus after surgery on the stomach // *Dtsch Med Wochenschr.* — 1990 — 115 (22) — 851–7.
21. *Nier H., Wienbeck M., Berges W. et al.* Syndrome nach gastrektomie unter besonderer berücksichtigung der refluxösoph-agitis // *Langenbecks Arch Chirurg.* — 1983. — P. 71–80.
22. *Hawkey C.J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // *Gastroenterology.* — 2000, Aug. 119(2) : 521–35.
23. *Cooperman A.M.* Postgastrectomy syndromes // *Surg Annu.* — 1981. — Vol. 13. — P. 139.
24. *Sobala G.M., O'Connor H. J., Dewar E. P., King R. F. et al.* Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // *J Clin Pathol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 235.
25. *Salo J.A., Kivilaakso E.* Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis // *Surgery.* — 1983. — Vol. 93. — P. 525–532.
26. *Richter J.E.* Importance of bile reflux in Barrett's esophagus // *Dig Dis Sci.* — 2001. — 18. — P.208–16.
27. *Vaezi M.F.* Double reflux: double trouble // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 590–92.
28. *Jolly A.J., Wild C.P., Hardi L.J.* Acid and bile salts induce DNA damage in human oesophageal cell lines // *Mutagenesis.* — 2004. — 19(4). — 319–24.
29. *Jenkins, G.J., D'Souza F.R., Suzen S.H., Eltahir Z.S. et al.* Deoxycholic acid at neutral and acid pH, is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS: The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus // *Carcinogenesis.* — 2007. — 28(1) :136–42. Epub 2006, Aug 11.
30. *Champion G., Richter J., Vaezi M.F., Singh S. et al.* Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107. — P. 747–754.
31. *Konishi M., Kato H., Tachimori Y. et al.* Adenocarcinoma in Barrett's esophagus following total resection of the gastric remnant: a case report // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 22, № 4. — P. 292–296.
32. *Meyer W., Vollmar F.* Barrett esophagus following total gastrectomy // *Endoscopy.* — 1979. — Vol. 2. — P. 121–126.
33. *Stein H.J., Feussner H., Kauer W., DeMeester T.R. et al.* Alkaline gastroesophageal reflux: assessment by ambulatory esophageal aspiration and pH monitoring // *Am J Surg.* — 1994. — Vol. 167. — P. 163–168.
34. *Seto Y., Kobori O.* Role of reflux and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus // *Brit.J.Surg.* — 1993. — Vol. 80. — P. 467–470.
35. *Nishimaki T., Watanabe K., Suzuki T., Hatakeyama K et al.* Early esophageal adenocarcinoma arising in a short segment of Barrett's mucosa after total gastrectomy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91, № 9. — P. 1856–1857.
36. *Tada T., Suzuki T., Iwafuchi M. et al.* Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus after total gastrectomy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 85, № 11. — P. 1503–1506.
37. *Noguchi T., Takeno S., Sato T. et al.* Coexistent multiple adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus 23 years after total gastrectomy and esophageal small cell carcinoma // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2003. — Vol. 51, № 6. — P. 259–262.
38. *Ланина Т.Л., Склянская О.А., Наналкова Н.Н., Картавенко И.М. и др.* Пищевод Барретта после гастрэктомии: патогенетическое значение желчного рефлюкса // *РЖГГК.* — 2009. — № 4. — С. 75–78.
39. *Peitz U., Vieth M., Ebert M. et al.* Small-Bowel Metaplasia Arising in the Remnant Esophagus After Esophagogastrectomy—A Prospective Study in Patients with a History of Total Gastrectomy/Small-Bowel Metaplasia. // *The American Journal of Gastroenterology.* — (2005) 100, 2062–2070; doi:10.1111/j.1572-0241.2005.50200
40. *Galli J., Cammarota G.* Association of laryngeal cancer with previous gastric resection // *Ann Surg.* — 2004, Nov. — 240(5) — P. 817–824.
41. *Zhang R., Gong J., Wang H., et al.* Bile salts inhibit growth and induce apoptosis of cultured human normal esophageal mucosal epithelial cells // *World J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11 — P. 6466–6471.
42. *Dvorakova K., Payne C.M., Ramsey L. et al.* Apoptosis resistance in Barrett's esophagus: ex vivo bioassay of live stressed tissues // *Am J Gastroenterol.* — 2005, Feb. 100(2) : 424–31.
43. *Collins R.H., Feldman M., Fordtran J.S.* Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review // *N Engl J Med.* — 1987. —136. — P. 1654–1658.
44. *Shimoda R., Nagashima M., Sakamoto M., Yamaguchi N. et al.* Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis // *Cancer Res.* — 1994. — 54 — P. 3171–3172.
45. *Holzinger F., Z'graggen K., Büchler M.W.* Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma // *Ann Oncol.* — 1999; 10(Suppl)4 — P. 122–126.
46. *Sihvo E.I., Ruohutula T., Auvinen M., Koivistoinen A. et al.* Simultaneous progression of oxidative stress and angiogenesis in malignant transformation of Barrett esophagus // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2003. — Vol. 126. — P. 1952–1957.
47. *Perwez Hussain S., Harris C.C.* Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials // *Int J Cancer.* — 2007. — Vol.121. — P. 2373–2380.
48. *Coussens L.M., Werb Z.* Inflammation and cancer // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 860–867.
49. *Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C.* Radical causes of cancer // *Nat Rev Cancer.* — 2003. — Vol. 3. — P.276–285.
50. *Bartsch H., Nair J.* Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair // *Langenbecks Arch Surg.* — 2006. — Vol. 391. — P. 499–510.
51. *Federico A., Morgillo F., Tuccillo C., Ciardiello F. et al.* Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis // *Int J Cancer.* — 2007. — Vol. 121. — P. 2381–2386.
52. *Zhang F., Subbaramaiah K., Altorki N., Dannenberg A.J.* Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2 // *J Biol Chem.* — 1998. — Vol. 273(4) — P. 2424–2428.

53. Morris C., Bigley G., Armstrong G., Attwood S. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma // *Gastroenterology*. — 2000. — 118(4):A 685.
54. Xiaofang Huo, Stefanie Juergens et al. Deoxycholic acid causes DNA damage while inducing apoptotic resistance through NF- κ B activation in benign Barrett's epithelial cells // *AJP* — GI August. — 2011. — Vol. 301, № 2 — P. 278–286.
55. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 340. — P. 825–831.
56. Maeta M., Koga S., Shimizu T., Matsui K. Possible association between gastrectomy and subsequent development of esophageal cancer // *Journal of Surgical Oncology*. — 1990. — 44(1). — P. 20–24.
57. Hashimoto N., Inayama M., Fujishima M., Ho H., Shinkai M. et al. Esophageal cancer after distal gastrectomy // *Dis. Esophagus*. — 2006. — Vol. 19(5) — P. 346–349.
58. Kumagai H., Mukaisho K., Sugihara H., Bamba M. et al. Cell kinetic study on histogenesis of Barrett's esophagus using rat reflux model // *Scand J Gastroenterol*. — 2003, Jul. 38(7):687–92.
59. Miwa K., Sahara H., Segawa M., Kinami S. et al. Reflux of duodenal or gastro-duodenal contents induces esophageal carcinoma in rats // *Int J Cancer*. — 1996. — Vol. 17. — P. 269–274.
60. Chen X., Yang G., Ding W.Y., Bondoc F. et al. An esophagogastrroduodenal anastomosis model for esophageal adenocarcinogenesis in rats and enhancement by iron overload // *Carcinogenesis*. — 1999. — Vol. 20 — P. 1801–1808.
61. Pera M., Cardesa A., Bombi J.A., Ernst H. Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine // *Cancer Res*. — 1989. Dec 1;49(23):6803–8.
62. Attwood S.E., Smyrk T.C., DeMeester T.R., Mirvish S.S. et al. Duodenoesophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats // *Surgery*. — 1992, May;111(5):503–10.
63. Nishijima K., Miwa K., Miyashita T., Kinami S. et al. Impact of the biliary diversion procedure on carcinogenesis in Barrett's esophagus surgically induced by duodenoesophageal reflux in rats // *Ann Surg*. — 2004. — Vol. 240. — P. 257–267.
64. Miwa K., Segawa M., Takano Y., Matsumoto H. et al. Induction of esophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents // *Br J Cancer*. — 1994. — Vol. 70. — P. 185–189.
65. Pera M., Cardesa A., Bombi J.A., Ernst H., Pera C. et al. Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-dimethylnitrosomorpholine // *Cancer Res*. — 1989. Dec 1;49(23):6803–8.
66. Pera M., Trastek V.F., Carpenter H.A., Fernandez P.L. et al. Influence of pancreatic and biliary reflux on the development of esophageal carcinoma // *Ann Thorac Surg*. — 1993. — Vol. 55. — P. 1386–1392; discussion 1392–1393.
67. Fein M., Peters J.H., Chandrasoma P., Ireland A.P. et al. Duodenoesophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen // *J Gastrointest Surg*. — 1998. — Vol. 2(3). — P. 260–268.
68. Fujimura T., Oyama K., Sasaki S. et al. Inflammation-related carcinogenesis and prevention in esophageal adenocarcinoma using rat duodenoesophageal reflux models // *Cancers*. — 2011. — Vol. 3. — P. 3206–3224.
69. Fein M., Peters J. H. Duodenoesophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 1998. — Vol. 2, № 3. — P. 260–268.
70. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Козлов С.В., Нестеров В.В. и др. Способ лечения рефлюкс-эзофагита после гастрэктомии // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2005. — № 5. — С. 68–71.
71. Тажибаев М.К. Оперативно-техническая профилактика постгастрэктомического рефлюкс-эзофагита // *Центрально-Азиатский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 14. — Приложение 1. — С. 18–20.
72. Волков В.Е. Ранняя диагностика и новые методы лечения рефлюкс-эзофагита после гастрэктомии. [Уч. пособие] // *Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова*. — 1990. — С. 71.
73. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine. Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res*. — 1997. — P. 225–46.
74. Nogi K., Haruma K., Taniguchi H. et al. Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: role of antroduodenal motor function // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2001. — Vol. 15. — № 8. — P. 1233–123.
75. Le Blanc-Louvry I., Ducrotté P., Peillon C. et al. Roux-en-Y limb motility after total or distal gastrectomy in symptomatic and asymptomatic patients // *J Am. Coll. Surg*. — 2000. — Vol. 190. — № 4. — P. 408–417.
76. Burnat G., Majka J., Konturek P.C. Bile acids are multifunctional modulators of the Barrett's carcinogenesis // *J. Physiol. Pharmacol*. — 2010. — Vol. 161. — P. 185–192.
77. Регистр лекарственных средств, 19-й выпуск. — М.: РЛС-МЕДИА, 2011. — С. 498–504.