

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Проф. Н. Н. ВЕЛИГОЦКИЙ, канд. мед. наук А. В. ГОРБУЛИЧ

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION

N. N. VELIGOTSKY, A. V. GORBULICH

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изложены современные взгляды на физиологию пищевода-желудочного перехода. Описаны патофизиологические феномены, приводящие к развитию нарушения его функции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии. Описаны основные методики хирургического лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: пищеводно-желудочный переход, физиология, рефлюксная болезнь, ахалазия кардии, хирургическое лечение.

Modern ideas about the physiology of esophagogastric junction are featured. The pathophysiological phenomena causing its function disturbances in gastroesophageal reflux disease and cardia achalasia are described. Main surgical techniques in these diseases are presented.

Key words: esophagogastric junction, physiology, reflux disease, cardia achalasia, surgical treatment.

Место перехода пищевода в желудок в анатомии принято называть кардией. Но физиологи и клиницисты под этим словом понимают более широкую область и включают в нее нижний конец пищевода и кардиальную часть желудка. В современной литературе комплекс структур, которые обеспечивают поступление пищевых масс из пищевода в желудок и препятствуют гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР), называют также пищеводно-желудочным переходом (ПЖП).

Нижний пищеводный сфинктер (НПС) функционально осуществляет регуляцию перемещения содержимого между пищеводом и желудком, облегчая антероградный (из пищевода в желудок) и не допуская ретроградного транспорта (из желудка в пищевод) [1].

В свете последних исследований физиологии НПС можно утверждать, что нижний пищеводный сфинктер функционально состоит из внутренней гладкомышечной части — утолщения циркулярного слоя пищевода (ГМЧНПС), и внешней, которая образуется скелетной мускулатурой ножек диафрагмы — диафрагмальной части (ДЧНПС). Обе эти структуры ответственны за создание адекватного антирефлюксного барьера [2].

Согласно современным данным, за создание антирефлюксного барьера отвечают несколько структур. Выделяют активные и пассивные механизмы замыкания кардии [3]. Активные механизмы функционально составляют НПС, к пассивным относят угол Гисса, положительное интраабдоминальное давление, газовый пузырь желудка, складку слизистой оболочки желудка

в зоне ПЖП. Пассивные механизмы, по нашему мнению, играют роль своеобразного усилителя замыкательного потенциала, создаваемого активными механизмами замыкания кардии, но при отсутствии или ослаблении функции последних они самостоятельно не способны адекватно контролировать рефлюкс [4].

При манометрическом исследовании пищевода зоне НПС отвечает так называемая зона повышенного интралюминального давления (ЗПД). Длина ЗПД у здоровых людей в среднем составляет 4 см [5–7]. Ножки диафрагмы создают позитивное давление в проксимальных 2 см НПС. Таким образом, часть ГМЧНПС находится в пищеводном отверстии диафрагмы и часть интраабдоминально.

Тонус ГМЧНПС миогенный, т. е. не связан с постоянным воздействием иннервирующих эту зону нервов, а обусловлен пейсмейкерной активностью гладкомышечных клеток (ГМК), которые входят в его состав [8]. Генерация спонтанных потенциалов действия поддерживает ГМК ГМЧНПС в состоянии постоянного сокращения. Влияние на тонус ГМК иннервации и фармакологических препаратов связано с влиянием на частоту генерации потенциалов действия ГМК [9].

Иннервация пищевода-желудочного перехода и кардиального отдела желудка осуществляется преимущественно за счет дорсального ядра блуждающего нерва [7, 9], в состав ветвей которого входят нитроксидаергические волокна. Последние идут к зоне пищевода-желудочного перехода и в качестве медиатора содержат газообразное вещество — оксид азота (ОА). Нитроксидаергические

нейроны дорсального ядра иннервируют исключительно кардиоэзофагеальную зону и активируются при растяжении стенок желудка. Оксид азота вызывает зависимую от концентрации релаксацию зоны нижнего пищеводного сфинктера. Выделяется он из нервных окончаний блуждающего нерва и нейронов интрамуральных нервных сплетений во время физиологических реакций расслабления кардии [10]. В зоне ГМЧНПС межмышечное сплетение, которое опосредует влияние холинергической и адренергической иннервации на тонус НПС, расположено между несколькими слоями циркулярной мускулатуры пищевода, в противоположность другим участкам пищевода, где оно находится между продольным и циркулярным слоями мышц. Нейрогенное повышение тонуса ГМЧНПС обусловлено прямым холинергическим влиянием при повышении активности блуждающего нерва [8].

Диафрагма состоит из реберной части, фиксирующейся к ребрам, и ножек диафрагмы, которые идут к позвоночнику. Обе части диафрагмы имеют разное эмбриологическое происхождение: ножки развиваются из дорсальной брыжейки пищевода, а реберная часть — из боковой стенки туловища [7]. Ножки диафрагмы формируют канал, через который пищевод входит в брюшную полость. У человека этот канал формируется преимущественно за счет правой ножки [11]. Поверхностные волокна канала ориентированы в краниокаудальном направлении, а внутренние — в косом. Ножки диафрагмы, как и реберная часть, иннервируются за счет диафрагмального нерва [11]. Спонтанная инспираторная активность ножек обусловлена активностью инспираторных нейронов, расположенных в стволе головного мозга [12]. Эта активность передается к ядру диафрагмального нерва, которое расположено в шейной части спинного мозга. Сокращение ножек диафрагмы происходит на десятые доли секунды раньше сокращения реберной части, что позволяет создать надежный антирефлюксный барьер быстрее, чем снизится давление в грудной полости и приведет к повышению желудочно-пищеводного градиента [12]. Стимуляция сенсорных зон пищевода может вызывать рефлекторную блокировку активности ножек диафрагмы. Так, растяжение пищевода и индуцируемое глотанием расслабление НПС сопровождается ингибированием активности ножек диафрагмы [12]. Транзиторные релаксации НПС (ТРНПС), которые являются одним из основных механизмов рефлюкса, также ассоциированы с одновременным расслаблением ГМЧНПС и ДЧНПС.

ДАВЛЕНИЕ В ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОМ ПЕРЕХОДЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Давление в зоне пищеводно-желудочного перехода является мерой антирефлюксной барьерной функции кардии, его обычно рассчитывают относительно уровня давления в желудке. Обе части НПС, внутренняя и внешняя, вносят свой

вклад в поддержание давления в зоне кардии. Мониторинг давления в зоне НПС показал, что уровень давления в зоне кардии меняется с течением времени. Изменения в уровне давления на протяжении нескольких десятков минут обусловлены изменением тонуса ГМЧНПС. Эти изменения давления невелики и варьируют от 5 до 10 мм рт. ст. Большие по амплитуде флуктуации, обусловленные изменениями тонуса ГМЧНПС, также имеют место и связаны с прохождением через желудок мигрирующего моторного комплекса (ММК), еще его называют мигрирующим миоэлектрическим комплексом, поскольку он сопровождается повышением уровня электрической активности ГМК. Частота этих флуктуаций равна частоте прохождения ММК и составляет 3/4 [8]. Давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера может превышать 80 мм рт. ст. на протяжении 3-й фазы ММК и повышается перед началом сокращения желудка [8].

Изменения давления в зоне НПС также связаны с сокращением ножек диафрагмы. В норме это сокращение происходит во время дыхательных движений и вызывает повышение давления НПС в момент повышения желудочно-пищеводного градиента в результате снижения давления в плевральной полости [13]. Такое повышение давления блокируется курареподобными препаратами, которые парализуют активность поперечно-полосатых мышц [8], и поэтому обусловлено только действием диафрагмы. Амплитуда повышения давления обусловлена силой сокращения ножек диафрагмы [13]. При базальном уровне активности дыхательной мускулатуры давление в зоне ПЖП повышается на 10–20 мм рт. ст., а при глубоких дыхательных движениях это повышение достигает 50–70 мм рт. ст. Внешняя часть НПС также играет основную роль при резком повышении внутрибрюшного давления при движениях, напряжении мышц брюшной стенки, кашле, компрессии живота (при проведении пробы Вальсальвы) и при проведении пробы Мюллера напряжения дыхательной мускулатуры при закрытой голосовой щели. В таких случаях повышение внутрибрюшного давления вызывает рефлекторное сокращение ножек диафрагмы и блокирует возникновение рефлюкса [13]. Таким образом, ножки диафрагмы могут играть роль замыкательного аппарата кардии даже при отсутствии ГМЧНПС, как это происходит при резекции ПЖП [14, 15].

Изменение давления во время дыхательных движений и при локомоторной активности также вызывает повышение желудочно-пищеводного градиента, способствуя рефлюксу, но рефлекторные сокращения ножек диафрагмы повышают давление в зоне НПС. Таким образом, быстрые изменения давления в пищеводе и желудке, вызванные активностью поперечно-полосатой мускулатуры стенок брюшной полости, компенсируются еще более быстрым реагированием ножек диафрагмы [16].

МЕХАНИЗМЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Ретроградное перемещение содержания желудка в пищевод в основном вызвано нарушениями функционального состояния нормального замыкательного механизма ПЖП. В свете концепции о двух замыкательных механизмах нарушения активности каждого из них может вызывать ГЭРБ. Так, у некоторых пациентов с ГЭРБ, возможно, есть нарушение функции ГМЧНПС, у других — ДЧНПС, а у некоторых ГЭР обусловлен нарушением обоих механизмов [11, 17].

Известно, что у пациентов с легкими степенями ГЭРБ — нормальное или даже несколько повышенное давление в зоне ПЖП [18]. У таких пациентов рефлюкс в первую очередь обусловлен не стойким снижением тонуса НПС, а повышением ТРНПС [3, 18] и/или повышением доли жидкостного рефлюкса в структуре рефлюксных эпизодов без изменения общего количества ТРНПС. В экспериментальных исследованиях показано, что ТРНПС — это одновременное расслабление ГМЧНПС и диафрагмальной его части. В норме при ТРНПС давление в НПС снижается почти до нуля [12, 18, 19]. Изолированное снижение тонуса ГМЧНПС в норме обычно не приводит к развитию ГЭР при сохранении тонуса ножек диафрагмы. Истинные ТРНПС — это рефлекс, который замыкается на уровне ствола головного мозга. Стимуляция волюморецепторов желудка и стимуляция рецепторов глотки являются двумя возможными пусковыми механизмами, благодаря которым афферентные стимулы вызывают релаксацию ГМЧНПС и ДЧНПС [12]. Растяжение желудка в положении пациента лежа на правой стороне также повышает частоту ТРНПС [18]. Причины афферентной дисфункции, благодаря которой повышается частота ТРНПС, у пациентов с ГЭРБ до сих пор не выяснены [3].

ГРЫЖА ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ И ГЭРБ

В течение многих лет основным методом исследования при ГЭРБ была контрастная рентгенография, а ГПОД являлась фактически синонимом ГЭРБ и была необходимой диагностической находкой для установления или подтверждения диагноза ГЭРБ. Терапия являлась направлена на устранение нарушенных топографо-анатомических соотношений. Внедрение в клиническую практику манометрии позволило глубже изучить физиологию ПЖП [20]. Решающей стала работа S. Cohen, L. D. Harris [21], которые заменили концепцию ГПОД концепцией нарушения замыкательной функции НПС. Благодаря этой публикации, манометрия пищевода стала одним из основных методов исследования при ГЭРБ, и в клиническую практику были внедрены такие показатели, как давление в зоне НПС, его длина, длина интраабдоминального отдела НПС, вектор сил и другие показатели, характеризующие компетентность

кардии [12, 22]. В работе W. J. Dodds et al. [23] впервые были описаны ТРНПС как непродолжительные снижения давления в зоне ПЖП, не связанные с глотанием [6]. Казалось, что ТРНПС лежат в основе большинства рефлюксных эпизодов, и концепция анатомически дефективного НПС полностью уступила концепции дисфункции НПС. Но последующее изучение давления в зоне ПЖП с использованием катетерной манометрии показало, что ТРНПС возникают преимущественно после еды в ответ на растяжение желудка, а эксперименты на животных позволили выявить роль нервно-рефлекторных путей в развитии ТРНПС [24]. Было показано, что механизм ТРНПС является причиной физиологического и патологического рефлюкса [3], причем разница между ними оказалась не качественной, а количественной. Однако наряду с пониманием роли ТРНПС в патогенезе ГЭРБ была установлена также их роль в нормальном функционировании ПЖП, поддержке адекватного давления и регуляции количества газа в желудке, поскольку они являются ответственными за физиологичную отрыжку газом после еды [3]. Было выявлено, что эта важная функция практически теряется после выполнения полных фундопликаций.

В клинический спектр ГЭРБ были включены более легкие формы, которые раньше считались субклиническими, неэрозивной рефлюксной болезнью (НЕРБ), что стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику мониторинга рН, позволяющего выявить наличие патологического рефлюкса при отсутствии эндоскопических изменений. Во многих исследованиях было убедительно показано, что ТРНПС служит причиной большинства рефлюксных эпизодов при легких формах ГЭРБ. И хотя в некоторых работах этого периода указывалось на возможность рефлюкса на фоне стойкой базальной гипотензии НПС, о ГПОД практически забыли. Позже было продемонстрировано, что наличие ГПОД связано с более тяжелыми степенями эзофагита и риском возникновения пищевода Барретта. Естественно, что перед исследователями возник вопрос: если ТРНПС — основной механизм рефлюкса, то являются ли они более частыми или более опасными в случае ГПОД и ГЭРБ. P. J. Kahrilas et al. [25] сообщили, что ТРНПС чаще возникают у больных с ГПОД в сравнении с контрольной группой. M. A. Herwaarden et al. [26] использовали амбулаторную манометрию для идентификации событий, предрасполагающих к кислотному рефлюксу у пациентов с ГПОД. Оказалось, что большинство РЭП при ГПОД не было связано с ТРНПС и степенью ГЭР. Частота РЭП достоверно была большей у пациентов с ГПОД и не была связана с частотой ТРНПС. Таким образом, считается, что ТРНПС ответственны за легкие терапевтические формы ГЭРБ, тогда как свободный рефлюкс по большей части является причиной ГЭРБ при ГПОД, и можно утверждать, что ГПОД представ-

ляет собой механическую, а не функциональную проблему [6, 27].

ПРИНЦИПЫ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЭРБ

Оперативное лечение показано пациентам с органическими причинами рефлюкса и при отсутствии эффекта от консервативной терапии, относительным показанием можно считать необходимость пожизненной терапии ГЭРБ. Основной операцией, которая используется для лечения ГЭРБ, остается фундопликация, впервые предложенная R. Nissen [28], и ее модификация — фундопликация по Nissen-Rosetti. Недостатком этих процедур было развитие в 4–10% случаев дисфагии вследствие чрезмерного сдавления манжетой кардии [1, 6]. Позднее были предложены методики с неполным охватом пищевода фундопликационной манжетой — J. Dor, A. Touret, J. F. Lind и другие [29]. Они хуже контролировали рефлюкс, однако реже вызывали симптомы дисфагии [1].

Модификации всех этих операций в настоящее время включают в себя обязательную крурорафию — сшивание между собой ножек диафрагмы и наложение фундопликационной манжеты, охват которой зависит от сохранности перистальтической функции пищевода [5]. Если перистальтика не нарушена, накладывают укороченную фундопликацию типа Ниссена-Розетти (так называемую floppy-Nissen фундопликацию). При нарушении перистальтики выполняют гемифундопликации с крурорафией, что позволяет получить наилучшие результаты [30].

АХАЛАЗИЯ КАРДИИ

Ахалазия кардии (АК) является патологией, прямо противоположной рефлюксной болезни, — это идиопатическое заболевание, которое характеризуется отсутствием реакции релаксации ПЖП в ответ на глотание. Оно обусловлено нарушением баланса между возбуждающими (ацетилхолинэргическими, содержащими субстанцию Р) и ингибирующими (содержащими вазоактивный интестинальный пептид — ВИП или оксид азота) нейронами вследствие селективной потери ингибирующих нервов [31]. У пациентов с АК выявлены дегенеративные изменения в межмышечном сплетении в зоне НПС [32] и выраженное снижение уровня активности синтеза оксида азота [33].

Поскольку оксид азота является основным ингибирующим нейротрансмиттером в НПС, а эффекты ВИП опосредованы им, релаксация зоны НПС нарушается [9].

Электрическая стимуляция нормального НПС вызывает его релаксацию, тогда как при АК подобная стимуляция вызывает парадоксальное повышение тонуса НПС [34]. Экспериментальные исследования на опоссумах показали, что уничтожение нитроксидаэргических нейронов приводит к гиперпролиферации холинергических нервов [35] и вызывает изменения, подобные тем, что наблюдаются при ахалазии кардии.

У 2/3 пациентов с АК выявлены антитела [35, 36] к протеину, транспортирующему дофамин с массой 62-kd (DARPP-32), который находится на наружной поверхности клеток межмышечного сплетения. Связывание антител приводит к дегенерации нейронов.

У больных с ахалазией отмечаются дисфагия, боль за грудиной, снижение массы тела. Заболевание имеет два возрастных пика манифестации — в возрасте 20–30 и 50–60 лет. Более чем у 70% больных наблюдаются нарушения перистальтической функции пищевода, которая восстанавливается после оперативного лечения только в 20–30% случаев. Задачей лечения является снижение давления в НПС и восстановление его способности к релаксации. На ранних стадиях развития заболевания временный эффект можно получить приемом нитратов и блокаторов кальциевых каналов.

Дилатация зоны НПС баллонами диаметром 30–40 мм и введение в эту зону ботулотоксина — более эффективные методы, они позволяют снять проявления дисфагии на срок от 3 до 12 мес, однако затем требуются повторные сеансы терапии [37]. К тому же длительное проведение сеансов баллонной дилатации или инъекций ботулотоксина приводит к развитию в зоне НПС рубцового процесса, декомпенсации перистальтической функции пищевода и тем самым ухудшает результат оперативного лечения, которое на сегодняшний день является самым эффективным.

В основе практически всех методик хирургического лечения ахалазии пищевода лежит эзофагокардиомиотомия [38]. Идея операции принадлежит G. Gottstein (1901). Впервые выполнил операцию в клинике и описал ее в 1913 г. E. Heller (2 полные миотомии на обеих сторонах пищевода). С. Girard (1915) предложил после продольной миотомии поперечный шов. А. А. Шалимов (1957) усовершенствовал и модифицировал эту методику, которая вошла в руководства под названием эзофагокардиомиопластика по Готтштейну–Шалимову. В настоящее время наиболее распространенный вариант оперативной коррекции ахалазии заключается в проведении продольной внеслизистой эзофагокардиомиотомии с последующим закрытием дефекта передней стенкой желудка с фиксацией манжеты к ножке диафрагмы (фундокруропексией) и переднему краю пищеводного отверстия диафрагмы (фундофренопексией) [30, 39]. Она позволяет восстанавливать замыкательный аппарат кардии, разрушенный кардиомиотомией, за счет восстановления внутреннего — фундопликацией и наружного — фундокрурофренопексией элементов замыкательного аппарата кардии [30, 39].

В заключение следует сказать, что коррекция ГЭРБ (недостаточности сфинктера) или ахалазии кардии (его гиперфункции) в тяжелых случаях или при наличии органических расстройств осуществляется хирургическим путем. Основной ее

задачей является восстановление функциональной активности оперированной кардии. Однако несмотря на определенные успехи в разработке оперативных вмешательств, восстанавливающих функциональную активность кардии, остаются нерешенными вопросы помощи больным, у которых консервативная терапия является неэффективной, а нарушения замыкательной функции кардии

не связаны со стойким нарушением ее функции (ГЭРБ, причиной которой служит повышение частоты ТРНПС, ранние стадии кардиоспазма). Дальнейшие исследования помогут не только выяснить причины нарушения нейромышечной регуляции, но и разработать методы, позволяющие восстанавливать нормальную работу кардии у этой категории больных.

Литература

1. Велигоцкий Н. Н., Горбулич А. В. Модифицированные методы хирургической коррекции замыкательного механизма кардии // *Международ. мед. журн.*— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 100–106.
2. Role of the diaphragm in the genesis of lower esophageal sphincter pressure in the cat / J. T. Boyle, S. M. Altschuler, T. E. Nixon et al. // *Gastroenterology.*— 1985.— Vol. 88.— P. 723–730.
3. Transient lower esophageal sphincter relaxation / R. K. Mittal, R. H. Holloway, R. Penagini et al. // *Gastroenterology.*— 1995.— Vol. 109.— P. 601–610.
4. Велигоцкий Н. Н., Горбулич А. В., Комарчук В. В. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с гастроэзофагеальным рефлюксом // *Хірургія України.*— 2004.— Т. 9, № 1.— С. 137–140.
5. Антирефлюксные вмешательства при хирургической коррекции замыкательных механизмов кардии / Н. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич, В. В. Комарчук и др. // *Харк. хірург. школа.*— 2005.— № 1.1 (15).— С. 172–176.
6. Горбулич А. В. Методы диагностики функционального состояния замыкательных механизмов кардии при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы // *Харк. хірург. школа.*— 2005.— № 2.1 (17).— С. 88–93.
7. Heine K. J., Dent J., Mittal R. K. Anatomical relationship between the crural diaphragm and the lower esophageal sphincter: An electrophysiologic study // *J. Gastrointest. Motil.*— 1993.— Vol. 5.— P. 89–95.
8. Effect of atropine on esophageal motor function in humans / W. J. Dodds, J. Dent, W. J. Hogan, R. C. Arndorfer // *Am. J. Physiol.*— 1981.— Vol. 240.— P. G290–G296.
9. Cholecystokinin and nitric oxide in transient lower esophageal sphincter relaxation to gastric distention in dogs / J. Boulant, J. Fioramonti, M. Dapoigny et al. // *Gastroenterology.*— 1994.— Vol. 107.— P. 1059–1066.
10. Yamato S., Saha J. K., Goyal R. K. Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing // *Life Sci.*— 1992.— Vol. 50.— P. 1263–1272.
11. Mittal R. K., Chowdhry N. K., Liu J. Is the sphincter function of crural diaphragm impaired in patients with reflux esophagitis? // *Gastroenterology.*— 1995.— Vol. 108, Suppl. A.— Vol. 168. abstract.
12. Characteristics of lower esophageal sphincter relaxation induced by pharyngeal stimulation with minute amounts of water / R. K. Mittal, C. Chiareli, J. Liu, R. Shaker // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 111.— P. 378–384.
13. Human lower esophageal sphincter pressure response to increased intraabdominal pressure / R. K. Mittal, M. Fisher, R. W. McCallum et al. // *Am. J. Physiol.*— 1990.— Vol. 258.— P. G624–G630.
14. Sphincterlike thoracoabdominal high pressure zone after esophagogastrectomy / W. A. Klein, H. P. Parkman, D. T. Dempsey, R. S. Fisher // *Gastroenterology.*— 1993.— Vol. 105.— P. 1362–1369.
15. The phrenic ampulla: distal esophagus or potential hiatal hernia? / S. Lin, J. G. Bresseur, P. Poudroux, P. K. Kahrilas // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol. 268.— P. G320–G327.
16. Горбулич А. В. Методы оценки функционального состояния замыкательных механизмов кардии // *Матеріали XXI з'їзду хірургів України.*— Запоріжжя, 2005.— Т. 1.— С. 145–147.
17. Katzka D. A., Sidhu M., Castell D. O. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual // *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 90.— P. 280–284.
18. Diaphragmatic contribution to gastroesophageal competence and reflux in dogs / C. J. Martin, W. J. Dodds, H. H. Liem // *Am. J. Physiol.*— 1992.— Vol. 263.— P. G551–G557.
19. Mittal R. K., Holloway R., Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. // *Gastroenterology.*— 1995.— Vol. 109.— P. 1547–1554.
20. Sloan S., Rademaker A. W., Kahrilas P. J. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 117.— P. 977–982.
21. Cohen S., Harris L. D. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? // *N. Engl. J. Med.*— 1971.— Vol. 284.— P. 1053–1056.
22. Transnasal US of the esophagus: Preliminary morphologic and function studies / J. B. Liu, L. S. Miller, B. B. Goldberg et al. // *Radiology.*— 1992.— Vol. 184.— P. 721–727.
23. Effect of atropine on esophageal motor function in humans / W. J. Dodds, J. Dent, W. J. Hogan, R. C. Arndorfer // *Am. J. Physiol.*— 1981.— Vol. 240.— P. G290–G296.
24. Penagini R., Picone A., Bianchi P. Morphine reduces gastroesophageal reflux in reflux disease through a decrease in the rate of transient lower esophageal sphincter relaxations // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 110, Suppl. A.— P. 227. Abstract.
25. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis / P. J. Kahrilas, W. J. Dodds, W. J. Hogan et al. // *Gastroenterology.*— 1986.— Vol. 91.— P. 897–904.

26. *Herwaarden M. A., Samsom M., Smout A. J.* Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations // *Gastroenterology*.— 2000.— Vol. 119.— P. 1439–1446.
27. *Sloan S., Kahrilas P.J.* Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. // *Gastroenterology*.— 1991.— Vol. 100.— P. 596–605.
28. *Nissen R.* Ein einfache operation sur beeinflussing der reflux esophagitis // *Schwz. Med. Wochenschr.*— 1956.— Vol. 86.— P. 590–592.
29. Шалимов А. А., Саенко В. Ф. Хирургия пищеварительного тракта.— К.: Здоров'я, 1987.— 568 с.
30. *Горбулич А. В.* Методы диагностики функционального состояния замыкательных механизмов кардии и принципы их хирургической коррекции // *Харк. хірург. школа*.— 2005.— № 2 (16).— С. 13–17.
31. Endosonographic appearance of the esophagus in achalasia / *K. Ziegler, C. Sanft, M. Friedrich et al.* // *Endoscopy*.— 1990.— Vol. 22.— P. 1–4.
32. *Goldblum J. R., Rice T. W., Richter J. E.* Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia // *Gastroenterology*.— 1996.— Vol. 111.— P. 648–654.
33. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction / *F. Mearin, M. Mourelle, F. Guarner et al.* // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1993.— Vol. 23.— P. 724–728.
34. Effects of postganglionic nerve stimulation in esophageal achalasia: An in vitro study / *A. Tlottrup, A. Forman, P. Funch-Jensen et al.* // *Gut*.— 1990.— Vol. 31.— P. 17–20.
35. Electrophysiological and pharmacologic responses of chronically denervated lower esophageal sphincter of the opossum / *E. A. Gaumnitz, P. Bass, M. A. Osinski* // *Gastroenterology*.— 1995.— Vol. 109.— P. 789–799.
36. A novel autoantibody exists in patients with esophageal achalasia / *C. Singaram, M. A. Sweet M.A., G. M. Belcaster et al.* // *Gastroenterology*.— 1994.— Vol. 106, Suppl: A.— P. 566. Abstract.
37. Intraspinal botulinum toxin for the treatment of achalasia / *P. J. Pasricha, W. J. Ravich, T. R. Hendrix et al.* // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 332.— P. 774–778.
38. Методы восстановления функционально активного сфинктерного аппарата при лапароскопической коррекции ахалазии кардии / *Н. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич, В. В. Комарчук и др.* // *Харк. хірург. школа*.— 2005.— № 2.1 (17).— С. 184–186.
39. Малоинвазивные методики восстановления функционально активного замыкательного аппарата кардии при ГЭРБ и ахалазии кардии / *Н. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич, В. В. Комарчук и др.* // *Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України*.— Запоріжжя, 2005.— Том. 2.— С. 289–291.

Поступила 06.03.2007