

И.А. Зябрева, Г.С. Джулай

ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ: АНАТОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ РЕФЛЮКСНОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра факультетской терапии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России

В обзоре литературы представлены современные данные, касающиеся анатомических особенностей и механизмов функционирования пищеводно-желудочного перехода при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Особое внимание уделено проблеме формирования эзофагита при действии гастроэзофагеального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Ключевые слова: *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит, гастроэзофагеальный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс.*

HIATAL HERNIAS: ANATOMICAL CHARACTERISTICS AND PATHOGENIC MECHANISMS OF REFLUX SYNDROME REALIZATION (LITERATURE REVIEW)

I.A. Zyabreva, G.S. Dzhulay

Tver State Medical University

The review of the literature presents modern data on the anatomical features and mechanisms of the functioning of the esophageal-gastric junction in the presence of hiatal hernia. Special attention is paid to the problem of formation of esophagitis by the action of gastroesophageal and duodenogastroesophageal reflux.

Key words: *hiatal hernia, reflux esophagitis, gastroesophageal and duodenogastroesophageal reflux.*

Прогресс хирургических технологий меняет судьбу больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), создав возможности эффективной и безопасной коррекции анатомической структуры зоны пищеводно-желудочного перехода и противодействия рефлюксным влияниям за счет высокотехнологичных методов с использованием лапароскопических вмешательств, применением сетчатых имплантов для пластики диафрагмы, выполнением симультанных операций при коморбидных состояниях [1–3]. Внедрение в практику мощных антисекреторных препаратов обеспечило также условия для эффективного консервативного лечения.

В настоящее время ГПОД занимают 3-е место в ряду патологии желудочно-кишечного тракта после желчнокаменной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [4–5]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, ГПОД выявляется у 30–40% населения стран Европы и США, при этом 25% больным необходим непрерывный прием лекарств, а 15% пациентов нуждаются в оперативном лечении [6–8]. В России частота ГПОД колеблется от 2,5 до 33%, преобладая у женщин с частотой 60–80% [9]. Среди лиц молодого возраста ГПОД встречаются в 5% случаев, в пожилом возрасте их частота достигает 50% [4–5, 10]. У детей ГПОД имеют преимущественно врожденный характер и развиваются как следствие генетических и эмбриональных аномалий, реже –

как результат проведенной в детском возрасте операции фундопликации [11].

В 45–80% случаев ГПОД протекают с наличием рефлюкс-эзофагита РЭ [4, 12], а эрозивный вариант РЭ более чем в 90% случаев ассоциирован с ГПОД [13].

Аксиальные (скользящие) ГПОД или I тип представляют 98,6–99,3% всех грыж, из которых кардиальные составляют 95,5%, кардиофундальные – 2,3%, субтотальные – 0,4% случаев. Параэзофагеальные грыжи (II тип) и врожденный короткий пищевод диагностируются соответственно в 0,4–1,4% и 0,3% случаев [11, 14–15]. Комбинированный тип ГПОД (III тип) сочетает характеристики аксиальных и параэзофагеальных, их IV тип представляют гигантские параэзофагеальные грыжи [6]. Отечественная классификация ГПОД, предложенная в 1965 году И.Л. Тагером и А.А. Липко, учитывает величину смещения абдоминального сегмента пищевода по вертикали и пролабириванной в пищевод части желудка, предполагая три степени выраженности. Так, для малых грыж (I степени) смещение абдоминального сегмента пищевода не превышает 3–4 см, что вынуждает его занимать интраоракальное положение, при этом кардия располагается на уровне диафрагмы. Исследованием В. Wallner et al. [16] установлено, что при смещении абдоминального сегмента пищевода вверх менее чем на 2 см ГПОД протекают бессимптомно.

Участие ГПОД в развитии рефлюксного синдрома М.А. Menezes и F.A.M. Herbelli [17] объясняют

нарушением защитных механизмов, обеспечивающих функционирование зоны пищеводно-желудочного перехода (собственная перистальтическая активность пищевода, выработка слюны, эпителиальная защита), а также антирефлюксных механизмов (содружественное действие нижнего пищеводного сфинктера (НПС), абдоминального сегмента пищевода и диафрагмы, сохранение угла Гиса, клапана Губарева и диафрагмально-эзофагеальной связки).

Есть и альтернативная точка зрения [18], рассматривающая кислотный рефлюкс в качестве причины развития и прогрессирования ГПОД. Механизм формирования ГПОД авторы связывают с укорочением пищевода, расстройством действия его сфинктеров, снижением тонуса НПС в условиях кислого рефлюкса, что приводит к прогрессированию грыжи. Тем самым создается порочный круг: с одной стороны, рефлюкс провоцирует грыжу, а грыжа, с другой стороны, усугубляет рефлюкс, более того, РЭ сам по себе увеличивает степень грыжевого кармана.

Анатомические характеристики ГПОД, как было показано на большом материале А. Shamiyeh et al. [19], определяются параметрами организма: средняя площадь пищеводного отверстия диафрагмы прямо пропорциональна окружности грудной клетки человека, но не зависит от пола, роста, массы тела. У здоровых людей со средним ростом 168 см площадь диафрагмального отверстия колебалась в интервале 3,62–9,56 см², в среднем составляя 5,84 см²; среднее расстояние до угла Гиса – соответственно 2,7–4,6 см и 3,6 см, при том, что пищеводно-желудочное соединение располагается интраабдоминально. Как показано А. Gryglewsky et al. [20], пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод сопровождается все типы ГПОД независимо от степени их выраженности, и только при малых ГПОД может выступать их единственным проявлением.

Традиционно формирование ГПОД связывают с пульсионными и тракционными механизмами или их комбинацией [14]. В основе пульсионного механизма лежат преимущественно моторно-тонические нарушения в зоне пищеводно-желудочного перехода, которые реализуются при врожденной или возрастной слабости соединительной ткани [11, 15].

Именно пульсионный механизм лежит в основе развития большинства ГПОД. Увеличение частоты встречаемости грыж с возрастом объясняется развитием у пожилых слабости соединительно-тканых структур, уменьшением мышечной массы при одновременном увеличении количества жировой ткани. Пространство между мышечными краями пищеводного отверстия и пищеводной фасцией заполнено рыхлой соединительной тканью, в которой с возрастом могут образовываться жировые отложения. Это приводит к расширению пищеводного отверстия диафрагмы и способствует возникновению ГПОД. В то же время нарушение моторики пищеварительного тракта, увеличение продолжительности эпизодов рефлюкса, уменьшение количества слюны и содержания в ней бикарбонатов, снижение

объемного кровотока и атрофия слизистой оболочки пищевода в пожилом возрасте способствуют развитию более тяжелых форм РЭ. Следует отметить, что прием некоторых препаратов (антихолинергические, β-адреноблокаторы, нитраты, седативные и снотворные средства, бронхолитики и др.) в связи с сопутствующими заболеваниями приводит к увеличению продолжительности и числа рефлюксов как при наличии ГПОД, так и без нее [21–22].

Тракционный механизм формирования ГПОД связан с участием вагальной импульсации, обеспечивающей продольные сокращения пищевода и смещение кардии, чему способствует коморбидная патология желудочно-кишечного тракта за счет ваго-вагальных рефлюксов. Этот механизм также может быть обусловлен наличием короткого пищевода – индивидуальной структурной особенностью [18]. В отдельных случаях отмечается комбинация обоих механизмов.

Наличие ГПОД нарушает функционирование пищеводно-желудочного перехода как за счет градиента внутриполостного давления при снижении тонуса НПС, так и за счет изменения ряда структурных образований – диафрагмально-пищеводной связки, угла Гиса, длины абдоминального сегмента пищевода, круговых мышечных волокон кардиального отдела желудка и розетки кардии, расположения НПС в брюшной полости [17, 23]. Тем самым грыжа одновременно создает анатомические предпосылки и нарушает физиологическое протекание естественных антирефлюксных механизмов. При наличии ГПОД часть желудка перемещается в грудную полость через расширенное пищеводное отверстие. При этом происходит укорочение абдоминального отдела пищевода, угол Гиса становится тупым, в связи с чем клапан Губарева не образуется, тем самым облегчаются условия для рефлюкса желудочного содержимого в пищевод при каждом физиологическом расслаблении НПС [24–25]. Площадь пищеводного отверстия диафрагмы при наличии ГПОД находится в отрицательной корреляции с уровнем давления в зоне НПС и в положительной – с числом эпизодов рефлюкса, происходящих в горизонтальном положении [26].

В ответ на раздражение слизистой оболочки пищевода агрессивными компонентами рефлюксата происходит спазм НПС, что, в свою очередь, приводит к увеличению времени контакта рефлюксата со слизистой пищевода, способствуя развитию РЭ и вовлекая в воспалительный процесс НПС. Формируется порочный круг событий, в котором при отсутствии ГПОД способствует увеличению частоты и продолжительности спонтанных релаксаций НПС, замедлению его фазовых переходов из состояния физиологического расслабления в состояние тонуса покоя и обратно. Крайним проявлением релаксации сфинктерного аппарата является зияние кардии, что, в свою очередь, усугубляет рефлюксы в пищевод [27].

Развитие ГПОД сопровождается переходом НПС из зоны более высокого внутрибрюшного давления

в зону более низкого внутригрудного давления, что приводит к разобщению наружного и внутреннего компонентов антирефлюксного механизма с замедлением процесса пищевода клиренса [16, 28]. На прямую взаимосвязь между снижением давления НПС и укорочением его длины с выраженностью РЭ указывают данные, полученные Sun X. et al. [29] и Hu Z.W. et al. [30]. Немаловажную роль в повреждении пищевода при действии рефлюксата играет его экспозиция [31–33].

При аксиальной ГПОД не происходит увеличения давления на абдоминальный отдел пищевода на вдохе, а сокращение ножек диафрагмы замедляет опорожнение пищевода, что и нарушает пищеводный клиренс за счет расстройств первичной и вторичной перистальтики органа [28, 34].

При наличии ГПОД расстройство клиренса пищевода обусловлено явлениями ре-рефлюкса. Это объясняется тем, что в момент глотания из грыжевого мешка происходит рефлюкс его содержимого в пищевод [25]. Более того, грыжа влияет на размер и расположение «кислотного кармана» [35]. При этом установлена прямая взаимосвязь между тяжестью РЭ и выраженностью перистальтической дисфункции [29–30].

Выраженность РЭ также определяется составом рефлюксата, в котором может преобладать кислое желудочное содержимое (гастроэзофагеальный рефлюкс – ГЭР) либо содержимое желудка с примесью компонентов желчи и панкреатического сока (дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс – ДГЭР).

Учитывая кислотоустойчивость многослойного эпителия пищевода, значение в развитии РЭ имеет присутствие в рефлюксате пепсина. Его ферментативная активность сохраняется при $\text{pH} < 4$ ед., поэтому сочетанное воздействие соляной кислоты и пепсина обладает большим повреждающим эффектом [33, 36]. Ключевую роль в повреждении базальной мембраны пищевода эпителия отводят именно ацидифицированному пепсину как фактору, повышающему проницаемость межклеточных контактов [37]. При ГЭР происходит повреждение эпителия пищевода, ионы водорода проникают в клетку и закисляют внутриклеточное пространство с инициацией иммуноопосредованных механизмов воспаления. По мнению A. Altomare et al. [32], с различиями в локальном высвобождении провоспалительных факторов связаны разные фенотипы ГЭРБ – с эрозивным и неэрозивным РЭ. В последнем случае большее значение имеет ноцицептивная гиперчувствительность рецепторов слизистой оболочки пищевода, определяющая выраженные клинические проявления РЭ без грубых структурных повреждений пищевода эпителия. Индуцированное кислотным фактором повреждение стенки пищевода протекает на фоне уменьшения плотности функционирующих капилляров вследствие коагуляции части из них [38].

Патогенез РЭ у больных с преобладающим ДГЭР еще недостаточно изучен. Особенностью рефлюксата при ДГЭР является присутствие в его составе не толь-

ко соляной кислоты и пепсина, но также панкреатического сока, желчи и компонентов пищи на разных этапах желудочного пищеварения [39–40]. M.F. Vaezi et al. [41] показали, что 70–91% эпизодов ДГЭР регистрируется при $\text{pH} < 4,0$ ед., т. е. в кислом интервале pH, что свидетельствует об одновременности формирования обоих рефлюксов и дает основание предполагать участие кислых рефлюксов в реализации механизмов патологического воздействия желчных кислот. R. Farré [42] указывает на возможность формирования ДГЭР только при условии несостоятельности пилоруса. В.П. Кочуков и соавт. [1], основываясь на интраоперационном материале, связывают появление ДГЭР у больных с паразофагеальными грыжами с их анатомической особенностью – отсутствием функционально состоятельной фиксации желудка к диафрагме, вследствие чего имеет место опущение угла желудка с нарушением моторно-эвакуаторной функции пилоробульбарного отдела и появлением дуоденогастрального (ДГР) рефлюкса.

При значениях pH 3,0–6,0 ед. желчные кислоты находятся в растворимой неионизированной форме, способны проникать в эпителиальные клетки слизистой оболочки пищевода и накапливаться в них. В составе рефлюксата у больных с эрозивным РЭ и пищеводом Барретта было выявлено преобладание холевой, таурохолевой и гликохолевой кислот наряду с присутствием вторичных желчных кислот – дезоксихолевой и тауродезоксихолевой [33]. Их эффекты реализуются, как показано X. Chen et al. [43], путем модуляции содержания белков-окклюдинов, обеспечивающих плотный адгезивный контакт эпителиальных клеток слизистой оболочки пищевода, причем под действием дезоксихолевой кислоты и пепсина происходит наибольшее повышение клеточной проницаемости.

Желчь в составе рефлюксата провоцирует глубокое повреждение тканей и лейкоцитарную инфильтрацию слизистой и мышечной оболочек, что сопровождается активизацией капиллярного кровотока в стенке пищевода и, соответственно, более выраженной местной воспалительной реакцией сравнительно с индуцированным только действием соляной кислоты повреждением пищевода [38].

При этом Е.В. Секаревой [44] показана возможность повреждения слизистой оболочки пищевода действием ДГЭР в условиях гипо- и ацидности, причем характер рефлюксата не оказывал существенного влияния на структурные характеристики РЭ.

Все изложенное в полной мере подтверждает мнение P. Usai Satta et al. [36] о том, что патогенез РЭ при ГЭР и ДГЭР, вероятно, сложнее, чем представляется в настоящее время, тем более что при наличии ГПОД как самостоятельный процесс он практически не изучался.

Исследованиями последних лет в эксперименте и клинике показано, что помимо химического поражения пищевода в развитии РЭ участвует механизм цитокинового воспаления. Ключевую роль в нем отводят индуцируемому гипоксией фактору HIF-2 α .

В частности, R.F. Sourza et al. [45] показано, что при действии как кислоты, так и желчи в пищеводном эпителии происходит стабилизация фактора HIF-2 α с последующим повышением продукции провоспалительных цитокинов, привлечением в зону пищевода Т-лимфоцитов и других клеточных элементов воспаления и итоговым воспалительно-деструктивным процессом в стенке органа. Использование принципа ингибирования HIF-2 α перспективно для лечения и профилактики РЭ. В качестве медиаторов воспаления в развитии РЭ, как показано в клинико-экспериментальных работах A. Altomare et al. [32], A. Kandulski и P. Malfertheiner [46], участвуют интерлейкин-8, фактор активации тромбоцитов и ряд других.

В условиях действия патологических рефлюксов происходит снижение резистентности слизистой оболочки пищевода [38, 47]. Предэпителиальный уровень защиты представлен водным слоем, слоем слизи и бикарбонатов, которые нейтрализуют кислый компонент рефлюкса и поддерживают значение pH пищевода на уровне 7,3–7,4 ед. Дополнительным защитным компонентом является слюна. Эпителиальный уровень защиты обеспечивается резистивными свойствами многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода и его регенераторными способностями, при этом клеточные мембраны и межклеточные контакты ограничивают проникновение ионов водорода в эпителиальные клетки слизистой оболочки пищевода. Постэпителиальная защита связана с наличием адекватного кровоснабжения [38]. Однако в условиях РЭ со свойственным ему расширением межклеточных пространств эти защитные механизмы в полной мере не срабатывают, равно как и действие внутриклеточных буферных систем. По мнению A. Altomare et al. [32], в развитии РЭ большее значение имеет не непосредственное повреждение слизистой оболочки пищевода компонентами желудочного сока, а их стимулирующий эффект в отношении хемокинов с последующей активацией иммунных клеток, локальным выделением провоспалительных факторов и их повреждающим действием на эпителиальные клетки.

Таким образом, наличие ГПОД является фактором, непосредственно способствующим формированию патологических рефлюксов в пищевод, а также реализации негативных влияний как гастроэзофагеального, так и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. На ее фоне происходит значительное увеличение частоты рефлюксов и ре-рефлюксов, продолжительности агрессивного воздействия рефлюксата на слизистую оболочку пищевода, что способствует более выраженному повреждению эпителиального и подслизистого слоев стенки органа. В свою очередь, наличие эзофагита провоцирует спастические сокращения пищевода, которые, в конечном счете, приводят к его рубцовому укорочению и фиксации ГПОД. Тем самым происходит замыкание патогенетического круга негативных событий. Понимание их сущности и закономерностей естественной эволюции ГПОД позволяет принимать взвешенные реше-

ния при выборе лечебной стратегии и тактики в отношении ведения данной многочисленной категории пациентов, особенно если речь идет о показаниях к их оперативному лечению и прогнозированию его результата.

Литература/References

1. Кочуков, В.П. Клиническая картина ГПОД. Аксиальная грыжа / В.П. Кочуков, В.А. Юдин, С.В. Мостыка // Хирургическая практика. – 2012. – № 3. – С. 26–29.
2. Kochukov, V.P. Klinicheskaya kartina GPOD. Aksial'naya gryzha / V.P. Kochukov, V.A. Yudin, S.V. Mostyka // Hirurgicheskaya praktika. – 2012. – № 3. – S. 26–29.
3. Пучков, К.В. Лапароскопический метод лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы с использованием композитных сетчатых имплантов для герниорафии / К.В. Пучков, Д.К. Пучков // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – № 51. – С. 1239–1240.
4. Puchkov, K.V. Laparoskopicheskiy metod lecheniya gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy s ispol'zovaniem kompozitnykh setchatykh implantov dlya gerniorafii / K.V. Puchkov, D.K. Puchkov // Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo. – 2017. – № 51. – S. 1239–1240.
5. Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis / A. Aiolfi et al. // Int. J. Surg. – 2018. – Vol. 52. – P. 82–88.
6. Клинико-инструментальные особенности диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы / И.В. Семенякин и др. // Московский хирургический журнал. – 2017. – Т. 54, № 2. – С. 30–37.
7. Kliniko-instrumental'nye osobennosti diagnostiki gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy / I.V. Semenyakin i dr. // Moskovskiy hirurgicheskij zhurnal. – 2017. – Т. 54, № 2. – S. 30–37.
8. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы / Н.Ф. Сивец и др. // Здравоохранение. – 2015. – № 10. – С. 43–50.
9. Hirurgicheskoe lechenie gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy / N.F. Sivec i dr. // Zdravoohranenie. – 2015. – № 10. – S. 43–50.
10. Hiatal hernias / C. Dean et al. // Surg. Radiol. Anat. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 291–299.
11. Hughey, S.B. Hiatal hernia as a cause of G-induced abdominal pain / S.B. Hughey, L.H. Mattingly // Mil. Med. – 2016. – Vol. 181, № 11. – P. e1700–e1701.
12. Fakhre Yaseri, H. Gender is a risk factor in patients with gastroesophageal reflux disease / H. Fakhre Yaseri // Med. J. Islam Repub. Iran. – 2017. – Vol. 31. – P. 58.
13. Стяжкина, С.Н. Особенности диагностики и лечения больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы / С.Н. Стяжкина, А.Р. Галимова, В.А. Банникова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 4–2. – С. 100–103.
14. Styazhkina, S.N. Osobennosti diagnostiki i lecheniya bol'nyh s gryzhami pishchevodnogo otverstiya diafragmy / S.N. Styazhkina, A.R. Galimova, V.A. Bannikova // Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tekhnologii. – 2016. – № 4–2. – S. 100–103.
15. Гостевич, И.С. Оперативное лечение пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы / Гостевич, И.С., Галинская Н.С. // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 91–94.
16. Gostevich, I.S. Operativnoe lechenie pacientov s gryzhami pishchevodnogo otverstiya diafragmy / Gostevich, I.S., Galinskaya N.S. // Smolenskij medicinskij al'manah. – 2017. – № 1. – S. 91–94.

11. *Garvey, E.M.* Hiatal and paraesophageal hernia repair in pediatric patients / E.M. Garvey, D.J. Ostie // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 61–66.
12. *Philpott, H.* Hiatus hernia as a cause of dysphagia / H. Philpott, R. Sweis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 40.
13. Ближайшие и отдаленные эндоскопические результаты хирургического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.А. Стародубцев и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2012. – № 4. – С. 39–42.
14. *Тамулевичюте, Д.И.* Болезни пищевода и кардии / Д.И. Тамулевичюте, А.М. Витенас. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
15. *Tamulevichyute, D.I.* Bolezni pishchevoda i kardii / D.I. Tamulevichyute, A.M. Vitenas. – М.: Medicina, 1986. – 224 s.
16. Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management / H.X. Yu et al. // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 319–329.
17. Identifying clinically relevant sliding hiatal hernias: a population-based endoscopy study / B. Wallner et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2018. – № 4. – P. 1–4.
18. *Menezes, M.A.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease / M.A. Menezes, F.A.M. Herbella // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 1666–1671.
19. Association between increased gastric juice acidity and sliding hiatal hernia development in human / H. Kishikawa et al. // *PLOS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – e0170416.
20. The esophageal hiatus: what is the normal size? / A. Shamiyeh et al. // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 988–991.
21. Gastroskopiya v pacient s hiatal'noy gerkniyey s i bez gerkniyey / A. Gryglewski et al. // *Folia Med. Cracov.* – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 5–12.
22. Роль экстракардиальных факторов в течении ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости сердца / Ю.Н. Беленков и др. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2009. – Т. 93, № 6. – С. 875–879.
23. *Rol' ekstrakardial'nykh faktorov v techenii ishemicheskoy bolezni serdca, narusheniy ritma i provodimosti serdca / Yu.N. Belenkov i dr.* // *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya hirurgiya.* – 2009. – Т. 93, № 6. – С. 875–879.
24. *Денисова, О.А.* Современные понимания факторов риска и механизмов формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов пожилого возраста / О.А. Денисова, М.А. Ливзан, А.П. Денисов // *Медицинский совет.* – 2016. – № 5. – С. 158–160.
25. *Denisova, O.A.* Sovremennyye ponimaniya faktorov riska i mekhanizmov formirovaniya gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni u pacientov pozhilogo vozrasta / O.A. Denisova, M.A. Livzan, A.P. Denisov // *Medicinskij sovet.* – 2016. – № 5. – С. 158–160.
26. *Oezcelik, A.* General anatomy of the esophagus / A. Oezcelik, S.R. DeMeester // *Thorac. Surg. Clin.* – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 289–297.
27. *Дронова, О.Б.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинко-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / О.Б. Дронова, И.И. Каган, А.А. Третьяков. – М.: Бином, 2014. – 192 с.
28. *Dronova, O.B.* Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni': anatomo-endoskopicheskie i kliniko-instrumental'nye osnovy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya / O.B. Dronova, I.I. Kagan, A.A. Tret'yakov. – М.: Binom, 2014. – 192 s.
29. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease / C. Gordon et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20, № 7. – P. 719–732.
30. Influence of the esophageal hiatus size on the lower esophageal sphincter, on reflux activity and on symptomatology / O.O. Koch et al. // *Dis. Esophagus.* – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 201–208.
31. *Rohof, W.O.* Pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease / W.O. Rohof, D.P. Hirsch, G.E. Boeckxstaens // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2009. – Vol. 55, № 3. – P. 289–300.
32. Effect of hiatal hernia on proximal oesophageal acid clearance in gastroesophageal reflux disease patients / Emerenziani S. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 751–757.
33. Characteristics of esophageal motility in patients with non-erosive reflux disease and reflux esophagitis / X. Sun et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2014. – Vol. 94, № 22. – P. 1718–1721.
34. Relationship between the severity of reflux esophagitis and the esophageal motility features on high resolution manometry / Z.W. Hu et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – Vol. 97, № 42. – P. 3306–3311.
35. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии / И.В. Маев и др. // *Consilium Medicum.* – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 5–8.
36. *Duodenogastroezofageal'nyj refluks: klinicheskoe znachenie i podhody k terapii / I.V. Maev i dr.* // *Consilium Medicum.* – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 5–8.
37. Gastroesophageal reflux disease: update on inflammation and symptom perception / A. Altomare et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 39. – P. 6523–6528.
38. *Herregods, T.V.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era / T.V. Herregods, A.J. Bredenoord, A.J. Smout // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 27, № 9. – P. 1202–1213.
39. The effect of ineffective esophageal motility on gastroesophageal reflux disease / S. Kasamatsu et al. // *Digestion.* – 2017. – Vol. 95, № 3. – P. 221–228.
40. *Бордин, Д.С.* Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутникс // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 8–13.
41. *Bordin, D.S.* Patogeneticheski obosnovannoe lechenie gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni: dokazatel'naya baza / D.S. Bordin, Yu.V. Embutniex // *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya.* – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 8–13.
42. *Usai Satta, P.* Overview of pathophysiological features of GERD / P. Usai Satta, F. Oppia, F. Cabras // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 184–197.
43. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium / N.A. Tobey et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, № 11. – P. 3062–3070.
44. Microcirculatory changes in the canine oesophageal mucosa during experimental reflux oesophagitis: comparison of the effects of acid and bile / K. Szentpáli et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, № 10. – P. 1016–1022.
45. Дуоденогастральный рефлюкс в клинической практике / Б.Я. Барт и др. // *Российский медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 18–22.
46. *Duodenogastral'nyj refluks v klinicheskoy praktike / B. Ya. Bart i dr.* // *Rossiyskij medicinskij zhurnal.* – 2013. – № 1. – С. 18–22.

40. *Blumin, J.H.* Duodenogastroesophageal reflux and its effect on extraesophageal tissues: a review / J.H. Blumin, A.L. Merati, R.J. Toohill // *Ear Nose Throat J.* – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 234–237.

41. *Vaezi, M.F.* Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M.F. Vaezi, J.E. Richter // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111, № 5. – P. 1192–1199.

42. *Farré, R.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? / R. Farré // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2013. – Vol. 25, № 10. – P. 783–799.

43. Bile salts disrupt human esophageal squamous epithelium barrier function by modulating tight junction proteins / X. Chen et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 2. – P. G199–208.

44. *Секарева, Е.В.* Клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с хроническим гастритом: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Секарева Елена Валерьевна [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – М., 2009. – 229 с.

Sekareva, E.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni, associirovannoj s hronicheskim gastritom: dis. ... kand. med. nauk:

14.00.05 / *Sekareva Elena Valer'evna*; [Mesto zashchity: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut gastroenterologii]. – М., 2009. – 229 s.

45. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for prevent and treat reflux esophagitis / R.F. Sourza et al. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 37. – P. 93–99.

46. *Kandulski, A.* Gastroesophageal reflux disease – from reflux episodes to mucosal inflammation / A. Kandulski, P. Malfertheiner // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 15–22.

47. *Sarosiek, J.* Does the healing of the esophageal mucosa improve the function of the esophageal submucosal and salivary glands? / J. Sarosiek // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2016. – Vol. 1380, № 1. – P. 155–161.

Джулай Галина Семеновна (контактное лицо) – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. 8-903-630-98-08; e-mail: djoulai@mail.ru.