

УДК 616.329-002

М.Е.Солоденова, Е.В. Лузина

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКС-
НОЙ БОЛЕЗНИ**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Дорожная клиническая больница, Чита (главный врач – Е.Э.Миргород)

В современной гастроэнтерологии все большее внимание клиницистов привлекает группа заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют моторно-эвакуаторные расстройства желудочно-кишечного тракта. К такой патологии относится и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Впервые термин "рефлюксная болезнь" был предложен J. Rossetti в 1966 году и с тех пор приобрел общее признание [49]. ГЭРБ - хроническое рецидивирующее заболевание, причиной которого является патологический заброс (рефлюкс) желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод [16, 29].

Актуальность рефлюксной болезни объясняется многими причинами. О социальной значимости данной патологии свидетельствует факт ее стабильно высокой распространенности. Результаты эпидемиологических исследований во всем мире показали, что симптомы ГЭРБ различной степени выраженности выявляются у 40-50% взрослого населения [21]. Признаки рефлюкс-эзофагита (РЭ) обнаруживают при эндоскопии в 12-22% случаев [18].

Практическая значимость проблемы ГЭРБ определяется утяжелением ее течения на протяжении последних 10 лет и вариабельностью клинической картины. Рефлюксная болезнь стала актуальной патологией не только для гастроэнтерологов, но и для врачей других специальностей из-за высокой частоты "внепищеводных" проявлений [17].

Частое рецидивирование симптомов ГЭРБ значительно ухудшает качество жизни пациентов, проявляющееся в падении трудоспособности, ограничении физической активности, ухудшении эмоционального фона [16]. Тяжелое течение РЭ нередко создает непреодолимые трудности в вы-

боре адекватного метода лечения. ГЭРБ относится к группе длительно текущих хронических заболеваний, трудно поддающихся коррекции даже при проведении поддерживающей терапии [19].

В ряде случаев РЭ сопровождается развитием жизнеугрожающих осложнений, требующих стационарного, в том числе хирургического лечения. Наиболее опасным из них следует считать пищевод Барретта (ПБ), формирующийся у 10-20% больных ГЭРБ [14, 22]. Частота этого осложнения за последние годы возросла в 6 раз и в западных странах составляет 376 на 100000 населения [22]. ПБ в настоящее время рассматривается мировым сообществом гастроэнтерологов как предраковое состояние [37]. Риск формирования аденокарциномы пищевода на фоне метаплазии Барретта повышается в 30-125 раз [11, 21].

Возрастающий интерес к проблеме ГЭРБ объясняется и многофакторностью ее патогенеза. На сегодняшний день рефлюксная болезнь является полиэтиологическим заболеванием, в основе развития которого лежит преобладание факторов агрессии над факторами защиты слизистой оболочки пищевода [18,38]. К факторам агрессии относят компоненты рефлюктата - соляную кислоту, пепсин, лизолецитин, желчные кислоты [8,10,18,51]. Защитными факторами являются антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагеального соединения и нижнего пищеводного сфинктера (НПС), эзофагеальное очищение (химический и объемный клиренс пищевода), своевременная эвакуация пищевого комка из желудка, нормальная перистальтика пищевода, резистентность его слизистой оболочки и контроль кислотообразующей функции париетальных клеток [8,10,18,51].

Непосредственной причиной возникновения ГЭРБ является аномальный гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), обуславливающий чрезмерно длительный контакт слизистой оболочки пищевода с регургитированным кислым или щелочным секретом [9,10,21,28,36]. Тем самым повреждается неадаптированный к ним многослойный плоский пищеводный эпителий, а иногда и подлежащие ткани вплоть до глубоких изъязвлений [28,36]. В эпителиальной выстилке формируются явления асептического воспаления, а при продолжающемся длительном воздействии рефлюктата изменяется структура клеток [21]. Определенное участие в развитии этих изменений принимает пепсин - единственный из пищеварительных ферментов, переваривающий живую ткань [36].

Существенное значение в повреждении тканей пищевода при ГЭРБ имеет уровень секреции соляной кислоты. По мнению большинства авторов, избыточное кислотовыделение является важным механизмом выраженности клинических симптомов рефлюксной болезни и степени РЭ [28,58]. В нормальных условиях рН в нижней трети пищевода около 6 единиц [8]. О наличии кислотного рефлюкса свидетельствуют значения рН меньше 4,0 [8]. Важно отметить, что в условиях закисления среды пищевода повышается повреждающий эффект рефлюктата за счет активации в кислой среде пепсина [8,25]. Роль кислотно-пептического фактора при ГЭРБ подтверждается и высокой эффективностью антисекреторных препаратов в лечении больных [28,58]. До сих пор главным направлением фармацевтической индустрии в терапии пациентов с РЭ является создание новых, более эффективных препаратов, угнетающих секрецию соляной кислоты.

Тем не менее, в литературе все чаще появляются публикации с примерами об участии билиарного рефлюкса в формировании тяжелого РЭ [9]. Установлено, что у 5-20% пациентов с ГЭРБ забрасываемое в пищевод имеет не кислую, а щелочную реакцию с рН больше 7,0. В этих случаях патогенетическое значение приобретает неблагоприятное действие на слизистую оболочку пищевода желчных кислот [28,56]. Воспалительно-деструктивные изменения пищевода при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии [8,30]. Кроме того, присутствие желчи в рефлюктате повышает риск развития метаплазии Барретта и малигнизации в пищеводе [8,14,30,50].

Известно, что факт регургитации желудочного содержимого в пищевод - явление физиологическое. У здоровых людей в течение первых 3-х часов после еды наблюдается от 1 до 4 эпизодов ГЭР, а в течение суток - в среднем до 20-30 раз [7,28,33]. Этот физиологический рефлюкс происходит из-за расслабления НПС в ответ на глотание или спонтанно и не приводит к развитию заболевания [7,9,28]. Повреждение рефлюктатом слизистой оболочки пищевода возможно лишь при значительном увеличении числа и продолжительности эпизодов ГЭР [7,9,10,28].

С физиологической точки зрения, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод должен быть явлением закономерным и постоянным, поскольку давление в желудке выше, чем в грудной полости [10,11,39]. Однако благодаря функционированию мощной антирефлюксной систе-

мы он возникает редко и на короткое время. К механизмам, препятствующим бесконтрольной регургитации содержимого желудка в пищевод, относятся: НПС, диафрагмально-пищеводная связка, слизистая розетка, острый угол Гиса, внутрибрюшное расположение НПС, круговые мышечные волокна желудка [10].

В настоящее время главная роль в запирательном механизме кардии отводится состоянию НПС [11]. Возникновению патологического ГЭР способствует снижение тонуса НПС, падение давления в нем и увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления [1]. По данным литературы, гипотония НПС обнаруживается у 20-80% больных ГЭРБ, причем степень этого снижения коррелирует с тяжестью течения заболевания [58].

НПС с анатомической точки зрения представляет собой гладкомышечный жом длиной около 3-4 см, расположенный в месте перехода пищевода в кардиальный отдел желудка, имеющий собственную иннервацию и кровоснабжение и выполняющий специфическую автономную моторную деятельность [18]. На сегодняшний день известно, что нервная регуляция работы НПС и гладкой мускулатуры всего пищевода осуществляется 2 механизмами: центральным и автономным [28,52]. Парасимпатический отдел центральной регуляции представлен ганглиями ауэрбаховского нервного сплетения, афферентными волокнами, составляющими до 80% ствола блуждающего нерва и 2 медиаторами: ацетилхолином и дофамином [18]. Рецепторы вагусных афферентных нейронов гетерогенны: в гладких мышцах они чувствительны к механическому растяжению, в слизистой оболочке пищевода - к разнообразным химическим или механическим стимулам (поли-модальные рецепторы) [32].

Спинальные афферентные волокна симпатической части регуляции, локализованные в ганглиях дорсальных путей, напротив, в основном выполняют функцию ноцирецепторов и являются центральным звеном в восприятии дискомфорта и боли [35]. Они чувствительны к механическому растяжению и химическому раздражению, возникающему в ответ на действие кислотного стимула в просвете пищевода [57].

Автономная регуляция пищевода осуществляется благодаря растяжению его внутренней поверхности [18]. В этом случае формируется, так называемая, вторичная перистальтика органа, направленная на удаление попавших из желудка в пищевод еды, жидкости, воздуха, появляющая-

ся в ответ на растяжение стенки пищевода на любом его участке [18,52]. Основную роль при этом играют 2 нейротрансмиттера: стимулирующий - ацетилхолин и ингибирующий - оксид азота [18].

В последние годы оксиду азота (NO) - вторичному месенджеру, вовлеченному во множество как нормальных, так и патофизиологических процессов, уделяется особое внимание. Благодаря своей неоднозначной активности и многогранности действия NO в 1992 году провозглашен молекулой года [24]. В ряде исследований показано, что у больных ГЭРБ преобладает не адренергическая, не холинергическая иннервация НПС, а опосредованная оксидом азота [18].

Известно, что на электрофизиологическом уровне сокращение гладкомышечной клетки характеризуется деполяризацией мембраны и возникновением стойкого потенциала [18]. В это время в клетку устремляются ионы кальция и она сокращается [18,52]. Расслабление НПС под влиянием NO связано с активацией растворимой формы фермента гуанилатциклазы, катализирующей биосинтез цГМФ [8,24]. NO связывается с ионом железа гемовой группы, содержащейся в молекуле гуанилатциклазы. Структурная перестройка последней сопровождается резким возрастанием ее активности и накоплением цГМФ. Последний снижает уровень свободного кальция в миоцитах и активирует киназу легкой цепи миозина, вызывая расслабление гладкомышечных клеток [8,24,53].

Источником NO в желудочно-кишечном тракте служат эпителий, сосудистый эндотелий, гладкие мышцы, тучные клетки, лейкоциты, энтеральные нейроны [8,24]. Электрическая стимуляция нитроксидергических нейронов области НПС сопровождается секрецией NO и релаксацией гладкой мускулатуры [8,24].

Тонус НПС находится под влиянием значительного числа эндогенных и экзогенных факторов [8,10,28]. У здоровых лиц давление в зоне НПС составляет 15-35 мм. рт. ст., что препятствует забросу в пищевод желудочного содержимого [10,28]. Многие биологически активные вещества и гастроинтестинальные пептиды понижают (секретин, вазоактивный интестинальный гормон, желудочный ингибиторный пептид, глюкагон, соматостатин, прогестерон, сератонин, допамин, холецистокинин-панкреозимин, энкефалины) или повышают (гастрин, мотилин, субстанция P, гистамин, панкреатический полипептид) тонус НПС [5,6,8,28,48].

На сегодняшний день гормональная регуляция работы гастроэзофагеальной зоны изучена недостаточно. Между тем известно, что практически при любой эндокринной патологии страдают как секреторная, так и моторно-эвакуаторная функции желудочно-кишечного тракта. Например, у больных сахарным диабетом угнетение секреции соляной кислоты в желудке и гипотония пищеварительной трубки на всем ее протяжении обусловлены поражением блуждающего нерва на фоне вагусной нейропатии [3,8,18].

Особого внимания врачей заслуживают расстройства пищеварения, сформировавшиеся на фоне измененного тиреоидного статуса. По данным литературы, двигательная функция желудочно-кишечного тракта на всем протяжении и, в частности, работа НПС при заболеваниях щитовидной железы, протекающих с тиреотоксикозом, носит характер гиперкинеза [20]. Многие авторы указывают, что у пациентов с избыточным уровнем тиреоидных гормонов в крови наблюдается повышение тонуса мышц желудка, ускоренная эвакуация пищевого комка из него и рецидивирующие боли в эпигастральной области спастического характера [20]. Снижение кислотообразующей функции желудка при тиреотоксикозе объясняется функциональными изменениями его секреторного аппарата, связанными с гиперреактивностью симпатической нервной системы и снижением активности блуждающего нерва [20]. Очевидно, тироксин и трийодтиронин оказывают существенное влияние на секреторную и моторную функции гастроэзофагеальной зоны, а в целом достаточный уровень тиреоидных гормонов препятствует формированию патологического ГЭР. Следовательно, можно предположить негативную роль гипофункции щитовидной железы в развитии и прогрессировании ГЭРБ.

Нельзя не отметить еще один из возможных патогенетических механизмов ГЭРБ на фоне патологии щитовидной железы. В настоящее время имеется достаточно научных доказательств участия тиреоидных аутоантител в развитии гастроэнтерологических заболеваний. Например, у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа встречается аутоиммунное поражение практически любой системы органов и тканей [12]. Кроме того, иммунологические исследования крови больных с диффузно-токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом с высокой частотой выявляют аутоантитела против париетальных клеток слизистой оболочки желудка [20]. Формирование у этих пациентов

атрофического гастрита с секреторной недостаточностью, вероятно, обусловлено развитием "аутоиммунной болезни" [20]. С одной стороны, снижение секреции соляной кислоты в желудке в этом случае уменьшает агрессивность рефлюктата при ГЭР и препятствует прогрессированию рефлюксной болезни. Однако, не исключается, что поражение тканей НПС при сочетанной с ГЭРБ патологии щитовидной железы происходит по аутоиммунному механизму. Несомненно, со временем данная гипотеза послужит предметом дальнейших научных исследований.

Развитию гипотонии НПС способствует употребление некоторых продуктов (чай, кофе, кока-кола, алкоголь, жиры, шоколад, цитрусовые, томаты, перец) и лекарственных препаратов (цитрамон, мята перечная, антагонисты кальция, папаверин, но-шпа, теофиллин, нитраты, β -блокаторы, анальгетики, холинолитики, седативные и снотворные средства), а также курение [8,10,18,48]. Нарушение функции НПС возможно при его прямом поражении во время хирургических вмешательств, бужировании пищевода, при длительном присутствии назогастрального зонда, при склеродермии [11].

Таким образом, гипотония НПС и нарушения двигательной функции пищевода возможны в результате "поломок" холинергической, дофаминергической и нитроергической стимуляции эзофагеальной зоны и блокирования тока ионов кальция в клетку [18]. Первичная несостоятельность антирефлюксных механизмов обусловлена снижением давления в НПС в результате наличия врожденного дефекта гладкомышечных клеток или идиопатического нарушения иннервации сфинктера, а также особенностями функционирования центральной нервной системы [3,8]. Вторичная "поломка" объясняется разнообразными причинами: поражением блуждающего нерва, в том числе при ваготомии, деструкцией кардиального жома (в том числе ятрогенного), эндокринным дисбалансом, употреблением особых продуктов и вредными привычками [3,8,18,46].

Среди гастроэнтерологов дискутабельным остается вопрос о роли грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) в формировании патологического ГЭР. ГПОД обнаруживаются у 50% обследуемых в возрасте старше 50 лет, причем у 63-84% таких пациентов эндоскопически определяют признаки РЭ [10,11,52].

Важным элементом запирающего механизма кардии является угол Гиса. Он представляет собой угол перехода одной боковой стенки

пищевода в большую кривизну желудка, тогда как другая боковая стенка плавно переходит в малую кривизну [11]. Воздушный пузырь желудка и внутрижелудочное давление способствуют тому, что складки слизистой оболочки, образующей угол Гиса, плотно прилегают к правой стенке, предотвращая тем самым забрасывание содержимого желудка в пищевод [11]. Такой механизм носит название клапана Губарева [11]. Развитие ГПОД нарушает функционирование этого механизма и приводит к частичной или полной деструкции НПС [8,42].

Нарушению двигательной функции пищевода отводится значительное место в патогенезе ГЭРБ, особенно в начальной стадии заболевания [5,8]. Важную роль при этом играет снижение объемного и химического эзофагеального клиренса. Пищевод снабжен эффективным механизмом, позволяющим устранять сдвиги внутрипищеводного рН, который обозначается как пищеводный клиренс и определяется как скорость убывания химического раздражителя из полости пищевода [10,11]. Химический клиренс обеспечивается нейтрализующими свойствами слюны и бикарбонатами пищеводной слизи [8,10,11,44].

Перистальтика пищевода считается одним из главных механизмов объемного клиренса [8,43]. Первичная перистальтическая волна обеспечивает продвижение твердой пищи из ротовой полости в желудок, а вторичная - очищение пищевода от рефлюктата [5,8]. При ГЭРБ происходит замедление пищеводного клиренса, связанное прежде всего с ослаблением перистальтики органа [5,8,10,11,18]. Пищеводные дискинезии у части больных ГЭРБ проявляются в виде так называемой третичной перистальтики, которая возникает при спазме и не связана с приемом пищи [8].

Существует немало сведений, указывающих на высокую распространенность нарушений моторной функции желудка у пациентов с рефлюксной болезнью [45]. Замедление эвакуации из желудка приводит к повышению внутрижелудочного давления и способствует ГЭР [8,47]. У 40-50% больных ГЭРБ встречаются моторно-эвакуаторные расстройства желудка, которые в большинстве случаев обусловлены язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [8,34].

Перечисленные дефекты в работе антирефлюксной барьерной системы гастроэзофагеальной зоны, несомненно, потенцируют эпизоды ГЭР и способствуют прогрессированию рефлюксной болезни. Однако накопленные на сегодняшний

день данные не дают точного представления о механизме повреждения тканей пищевода при ГЭРБ. Тот факт, что степень повреждения слизистой оболочки не зависит от частоты и продолжительности рефлюкса и агрессивных свойств рефлюктата позволил предположить важную роль в развитии этого заболевания резистентности пищевода.

Резистентность слизистой оболочки пищевода обеспечивается тремя уровнями защиты: 1) преэпителиальная защита, к которой относятся слюнные железы, железы подслизистого слоя, вырабатывающие муцин, немугиновые протеины, бикарбонаты, эпидермальный фактор роста и простагландин E₂, оказывающий цитопротективное действие; 2) эпителиальная защита, связанная с нормальной регенерацией эпителиального пласта; 3) постэпителиальная защита, к которой относят нормальный кровоток пищевода и нормальный кислотно-щелочной баланс [8,10,11,18]. Очевидно, что снижение резистентности слизистой оболочки пищевода по той или иной причине неизбежно ведет к более интенсивному воздействию на нее агрессивных свойств рефлюктата.

В последние годы все больше исследователей наряду с классическими общепринятыми механизмами признают роль свободнорадикальных кислородных и липидных процессов в патогенезе многих заболеваний.

Свободные радикалы, называемые активными формами кислорода (АФК), образуются во всех клетках, использующих кислород для дыхания [13,27]. В природе свободнорадикальное окисление - физиологический процесс, обеспечивающий самообновление мембранных структур и регуляцию клеточной активности [4]. Синтез лейкоцитами АФК резко возрастает при их возбуждении и фагоцитозе. АФК способны оказывать микробицидное и антибластомное действие. Цитотоксический эффект АФК используется природой для оперативного уничтожения чужеродных патогенных микроорганизмов и собственных дефектных клеток-"мутантов" [15]. Образование свободных радикалов является одним из универсальных патогенетических механизмов при различных типах повреждения клетки: старении, канцерогенезе, химическом, лекарственном и радиоактивном повреждении тканей, воспалении, атерогенезе, кислородной и озоновой токсичности [4].

Нарушение равновесия между процессами синтеза АФК и антиоксидантной защитой организма в сторону неконтролируемой "утечки" свободных радикалов приводит к необратимым по-

вреждениям молекул липидов, белков и нуклеиновых кислот и в конечном счете к гибели клеток [4,15]. Свои альтерирующие свойства АФК реализуют путем прямого влияния на компоненты клеток и органелл и через инициирование перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13].

На сегодняшний день доказано участие свободнорадикальных реакций в формировании такой глобальной патологии как сахарный диабет, инфаркт миокарда, атеросклероз, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хронический алкоголизм, язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит и желчнокаменная болезнь [27,54].

В современных публикациях, посвященных ГЭРБ, высказываются предположения о роли АФК и процессов ПОЛ в развитии данной патологии. Экспериментальные и клинические исследования выявили, что у пациентов с РЭ показатели ПОЛ возрастали пропорционально тяжести заболевания и были наивысшими при метаплазии Барретта [55]. В опытах на животных подтверждена гипотеза о том, что ферменты антиокислительной системы могут играть роль в поддержании функции НПС [23,27]. Очевидно, бурная генерация АФК и активизация процессов ПОЛ при ГЭРБ обусловлены развитием в слизистой оболочке пищевода асептического воспаления под действием рефлюктата. Сформировавшийся дисбаланс между свободнорадикальным окислением тканей и антиоксидантной системой в итоге приводит к снижению резистентности слизистой оболочки пищевода и нарушению работы НПС. Несомненно, эта гипотеза заслуживает внимания ученых и нуждается в подтверждении.

Представляет интерес до конца не выясненный вопрос о роли *Helicobacter pylori* (НР) в этиологии и патогенезе ГЭРБ. Опубликованные данные и мнения ученых весьма противоречивы. На сегодняшний день в литературе накоплены данные как "за", так и "против" воздействия НР на слизистую оболочку пищевода [2,5,18,40]. С точки зрения патофизиологии инфекция НР может как способствовать развитию ГЭРБ, так и в определенном смысле защищать пищевод от агрессивных воздействий [1,8].

Негативное влияние НР на течение ГЭРБ можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, гиперсекреция соляной кислоты и гипергастринемия, индуцированные НР, могут усугублять течение ГЭРБ как кислотозависимого заболевания [1,2].

Во-вторых, есть данные о том, что синтези-

руемые в ответ на обсемененность НР и воспаление стенок желудка цитокины IL-1 и TNF- α способны вызывать релаксацию гладких мышц НПС и за счет этого - недостаточность его функции [1,41].

И, в- третьих, токсины НР и продукты повреждения тканей желудка и двенадцатиперстной кишки раздражают афферентные нервы и повышают за счет этого чувствительность слизистой оболочки пищевода [1]. Клинические наблюдения установили, что частота ГЭРБ у больных дуоденальной язвой достигает 50% [1,31].

Предположение о протективной роли НР в развитии ГЭРБ возникло на основании следующих фактов. В литературе накоплено достаточно данных о том, что с уменьшением частоты обсемененности НР слизистой оболочки желудка у больных с рефлюксной болезнью возрастает вероятность появления более выраженных патологических изменений слизистой оболочки пищевода [5]. Более того, успешная эрадикация НР приводит к возникновению ГЭРБ у 50% пациентов [1]. Протективные свойства НР при рефлюксной болезни можно объяснить следующим образом.

Во-первых, наиболее вирулентный при проксимальном гастрите штамм НР *Cag A+* вырабатывает протеины, ингибирующие соляную кислоту. Кроме того, интерлейкин - 1 β , синтезируемый слизистой оболочкой желудка в ответ на воспаление, действует как ингибитор соляной кислоты [1,18]. Эти механизмы цитопротективного действия НР правомочны только при проксимальных гастритах, в то время как наиболее частая колонизация НР антрального отдела дает прямо противоположный эффект - секреция гастрина и соляной кислоты усиливается [41].

Во-вторых, аммиак, образующийся в результате расщепления мочевины уреазой НР, нейтрализует соляную кислоту и тем самым предохраняет слизистую оболочку пищевода от повреждений [1,40].

В-третьих, многими авторами указывается, что значительно важнее не прямой протективный эффект НР, а опосредованный патогенными свойствами бактерий. Как известно, длительное персистирование НР в желудке сопровождается мощным воспалением его слизистой оболочки и приводит к вторичной атрофии желез желудка. Из этого следует, что чем больше выраженность гастрита, обусловленного инфекцией НР с вирулентными *Cag A+*- штаммами, тем чаще встречается атрофия желез, ниже секреция соляной кислоты

и тем меньше вероятность развития ГЭРБ [1,31,41]. Необходимо отметить, что данное предположение справедливо в том случае, если рассматривать ГЭРБ только как кислотозависимое заболевание, не имеющее других патогенетических механизмов.

Некоторые исследователи предполагают еще один механизм НР, защищающий слизистую оболочку пищевода. Известно, что при НР - гастрите возрастает экспрессия индуцируемых форм циклооксигеназы-2, и за счет этого - гиперпродукция простагландинов, дающих хорошо известный цитопротективный эффект [1]. Во время эпизодов физиологического рефлюкса простагландины достигают слизистой оболочки пищевода и защищают ее [1].

Из сказанного становится очевидным, что развитие рефлюксной болезни у пациентов с НР-инфекцией зависит от патогенных свойств самих микроорганизмов, видов их штаммов, локализации обсемененности слизистой оболочки и реактивности макроорганизма.

Таким образом, совокупность современных научных доказательств позволяет предположить многофакторную природу ГЭРБ. На сегодняшний день подход к объяснению патогенетических механизмов формирования этого заболевания неоднозначен. Судя по литературным источникам, мнения ученых в вопросах патогенеза ГЭРБ весьма противоречивы. В этой связи представляется актуальным продолжение экспериментальных и клинических исследований, выявляющих новые патофизиологические направления в развитии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* / Л.И. Аруин, В.А. Исаков // Клин. мед. - 2000. - № 10. - С. 62-67.
2. Ахмедов В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь после антигеликобактерной терапии: миф или реальность? / В.А. Ахмедов // Экспер. и клин. гастроэнтерология. - 2003. - № 1. - С. 80.
3. Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: некоторые этиопатогенетические, клинические и функционально-морфологические особенности: автореф. дис. : канд. мед. наук / И.В. Богданов. - СПб., 1999. - 24 с.
4. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. - Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. - 384 с.
5. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное

- лечение / Ю.В. Васильев // *Consilium medicum*. - 2002. - № 1. - С. 3-10.
6. Геллер Л.И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л.И. Геллер. - Владивосток, 1988. - 152 с.
 7. Горбонос И.В. Связь патологического гастроэзофагеального рефлюкса с некоторыми симптомами хронического воспаления глотки и гортани / И.В. Горбонос, Ф.В. Семенов // *Вестн. оториноларингологии*. - 2002. - № 6. - С. 43-45.
 8. Гриневич В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении / В.Б. Гриневич, О.А. Саблин. - СПб: Береста, 2004. - 172 с.
 9. Дудникова Э.В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции / Э.В. Дудникова // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2006. - № 5. - С. 28-31.
 10. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.В. Калинин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* - 1996. - № 2. - С. 6-11.
 11. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, терапия и профилактика / А.В. Калинин // *Фарматека*. - 2003. - № 7. - С. 45-54.
 12. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома I-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики / Е.М. Орлова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. - 2005. - Т. 51, № 5. - С. 22-26.
 13. Коган А.Х. Фагоцитоззависимые кислородные - свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // *Вест. Росс. АМН*. - 1999. - № 2. - С. 3-10.
 14. Кузин Н.М. Пищевод Баррета - проблема медицины XXI века / Н.М. Кузин, К.Д. Далгатов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2001. - № 5. - С. 7-10.
 15. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. - 2000. - № 7. - С. 48-57.
 16. Лапина Т.Л. Эзомепразол - первый ингибитор протонной помпы париетальных клеток желудка, созданный как моноизомер: новые достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т.Л. Лапина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* - 2002. - № 1. - С. 23-28.
 17. Лапина Т.Л. Возможности применения омепразола для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т.Л. Лапина // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2005. - № 6. - С. 7-10.
 18. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И.В. Маев // *Рос. мед. журнал*. - 2002. - № 3. - С. 43-46.
 19. Маев И.В. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Н.Н. Балашова // *Экспер. и клин. гастроэнтерология*. - 2003. - № 1. - С. 5-10.
 20. Мосин В.И. Патология органов пищеварения при эндокринных заболеваниях / В.И. Мосин. - Ставрополь, 1975. - 110 с.
 21. Оценка эффективности и безопасности монотерапии диспепсии мотилаком при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.Ф. Логинов [и др.] // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2005. - № 4. - С. 31-34.
 22. Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 0-1 степени после достижения клинико-эндоскопической ремиссии / О.Н. Минушкин [и др.] // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* - 2006. - № 1. - С. 15-22.
 23. Роль свободнорадикальных процессов в патологии желудочно-кишечного тракта / Ф.И. Комаров [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* - 1999. - Т. 9, № 5. - С. 170.
 24. Рябов Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // *Анестезиология и реаниматология*. - 2000. - № 1. - С. 8-12.
 25. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Б.Д. Старостин // *Русс. мед. журнал*. - 1997. - Т. 5, № 2. - С. 72-80, а.
 26. Функциональные болезни пищевода: руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. - М.: Медицина, 1995. - 115 с.
 27. Хуцишвили М.Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М.Б. Хуцишвили, С.И. Рапопорт // *Клин. мед.* - 2002. - № 10. - С. 10-14.
 28. Шептулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении рефлюкс-эзофагита / А.А. Шептулин // *Новости медицины и фармации*. - 1994. - № 4. - С. 14-19.
 29. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease / N.J.V. Bell [et al.] // *Digestion*. - 1992. - Vol. 5, Suppl. 1. - P. 59-67.
 30. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Farther evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? / M.F. Dixon [et al.] // *Gut*. - 2001. - Vol. 49. - P. 359-363.
 31. Boyd E. The prevalence of oesophagitis in patients with duodenal ulceration / E. Boyd // *Am. J. Gastroenterol.* - 1996. - Vol. 91. - P. 1539-1543.
 32. Carlsson R. / R. Carlsson, L. Frison, L. Lundell // *Gastroenterology*. - 1996. - Vol. 110. - P. A 77.
 33. Changes in mechanical and functional processes of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis / S. Pustorino [et al.] // *Recenti Prog. Med.* - 1990. - Vol. 81, № 6. - P. 429-434.
 34. Chen J.D.Z. Serosal and cutaneous recordings of

- gastric myoelectrical activity in patients with gastroparesis / J.D.Z. Chen, B.D. Shirmer, R.W. McCallum // *Amer. J. Physiol. (Gastrointest. Liver Physiol.)*. - 1994. - Vol. 29, № 266. - P. 90-98.
35. Drossman D.A. The Rome II International Working Teams. Functional heartburn / D.A. Drossman, E. Corazzini, N.J. Talley // *Rome II: the functional gastrointestinal disorders*, 2-nd Lawrence: Allen. Press. Inc. 2000. - P. 275-8.
36. Elsbord L. / L. Elsbord, F. Jorgensen // *Scand. J. Gastroent.* - 1991. - Vol. 26. - P. 146-150.
37. Falk G.W. Reflux Disease and Barrett, s Esophagus / Falk G.W., Richter J.E. // *Endoscopy*. - 1998. - Vol. 30. - P.61-72.
38. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease / R. Fass // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98. - Suppl. 3. - P. S2 - S7.
39. Galmiche J.P. Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults / J.P. Galmiche, E. Letessier, C. Scarpignato // *BMJ*. - 1998. - Vol.316. - P. 1720-3.
40. Gisbert J.P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: friends or foes? / J.P. Gisbert, J.M. Pajares, C. Losa // *Hepato-gastroenterology*. - 1999. - Vol. 46. - P. 1023-1029.
41. Helicobacter pylori infection and chronic gastric hyposecretion / E. EL-Omar [et al.] // *Gastroenterology*. - 1997. - Vol.113. - P.15-24.
42. Hirsch D.P. Transient lower oesophageal sphincter relaxations a pharmacological target for gastro-oesophageal reflux disease ? / Hirsch D.P. Tytgat G.N., Boeckxstaens G.E. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - № 1. - P. 17-26.
43. Impaired esophageal emptying in reflux disease / S. Lin [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1994. - Vol. 89, № 7. - P. 1003-1006.
44. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease / P.J. Kahrilas // *JAMA*. - 1996. - Vol. 276. - P. 983-8.
45. Koch K.L. Reproducibility of gastric myoelectrical activity and the water load test in patients with dysmotility - like dyspepsia symptoms and in control subjects / K.L. Koch, Hong Sung - Pyo, Xu Lihua // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 31, № 2. - P. 125-129.
46. Mathus-Vliegen E.M. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension / E.M. Mathus-Vliegen, G.N. Tytgat // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2002. - Vol. 37, № 11. - P. 1246-1252.
47. McCallum R.W. Gastric emptying in gastroesophageal reflux and the therapeutic role of prokinetic agents / R.W. McCallum // *Gastroenterol. Clin. North Amer.* - 1990. - Vol. 19. - P. 551-564.
48. Rahal P.S. Transdermal nicotine and gastroesophageal reflux / P.S. Rahal, R.A. Wright // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1995. - Vol. 90, № 6. - P. 919-921.
49. Rossetti J. / J. Rossetti, H.F. Weiser, H. Flussner // 1988.
50. Silveira J.C.B. / J.C.B. Silveira, J. Barbosa, J. Barreiros / *Ist. United Europ. Gastroenterol. Week. - Abstracts - Athens*. - 1992. - P. 324.
51. Simon T.J. / T.J. Simon [et al.] // *Clinical Therapeutics*. - 1995. - Vol. 17. - P. 1147-56.
52. Smout A.J.P.M. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract / A.J.P.M. Smout, L.M.A. Akkermans // *Petersfield: Wrigston Biomedical Publishing*. - 1992. - 313 p.
53. Stamler J.S. / J.S. Stamler, D.J. Singel, J. Lascalzo // *Science*. - 1992. - Vol. 258. - P. 1898-1902.
54. Stein H.J. / H.J. Stein, J.V. Espluges, B.J. Whittle // *Ibid.* - 1989. - Vol. 96, № 5. - Pt. 2. - P. A 491- A 491.
55. Superoxide anions produced by inflammatory cells play an important part in the pathogenesis of acid and pepsin induced oesophagitis in rabbits / M.J. Naja [et al.] // *Gut*. - 1997. - Vol. 40. - P. 175-181.
56. The story of esophagitis // *Janssen series on the quintessence of everyday Gastroesophageal pathology*. - 1992. - № 1. - P. 1- 40.
57. Tougas G. / G. Tougas, M.V. Kamath, S. Garnett // *Gastroenterology*. - 1994. - Vol. 106. - P. A 486.
58. Verlinden M. / M. Verlinden // *Ibid.* - 1998. - № 5. - P. 1- 6.