

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА
СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Морозова Юлия Николаевна

КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С
СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор А.П.Погромов

Москва

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Введение	9
1.2. Функциональные расстройства пищевода.....	11
1.3. Классификация функциональных расстройств пищевода	14
1.3.1. Функциональная боль в грудной клетке.....	14
1.3.2. Функциональная изжога.....	18
1.3.3. Гиперчувствительность к рефлюксам	20
1.3.4. Ком	22
1.3.5. Функциональная дисфагия	24
1.4. Коморбидные пищеводные расстройства при СРК	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1. Методы исследования.....	30
2.1.1. Методы верификации СРК	30
2.1.2. Методы исследования, направленные на исключение внепищеводных причин возникновения симптомов	31
2.1.3. Методы дополнительного обследования больных с пищеводными симптомами	31
2.2. Критерии включения пациентов в исследование.....	37
2.3. Критерии невключения пациентов в исследование.....	38
2.4. Этические аспекты.....	38
2.5. Дизайн исследования	39
2.6. Материалы.....	39
2.7. Обработка полученных результатов	42
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ	43

3.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	44
3.2. Неэрозивная рефлюксная болезнь	47
3.3. Функциональные расстройства пищевода.....	51
3.4. Сравнительный анализ пищеводных расстройств в зависимости от пола и возраста	59
3.5. Характеристика групп в зависимости от наличия <i>Helicobacter pylori</i>	60
3.6. Пищеводные расстройства в зависимости от варианта клинического течения синдрома раздраженной кишки.....	61
3.7. Показатели индекса висцеральной чувствительности у разных подгрупп	62
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ.....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ПИЩЕВОДНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ	86
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ ...	87
ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ.....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В гастроэнтерологической практике синдром раздраженной кишки (СРК) является одним из наиболее частых функциональных заболеваний [14-16,33]. Показано, что у одного больного может наблюдаться пересечение (ассоциация) симптомов, характерных для разных функциональных заболеваний [138,208]. Подобные сочетания у больных с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами получили название коморбидных. Данные о частоте встречаемости коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК весьма противоречивы. По данным разных авторов, они встречаются в 15-80% случаев [42,43,47,189]. Крупное популяционное исследование о сочетании СРК и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) показывает, что оно наблюдается у 21% больных [127]. Другое исследование свидетельствует, что у 36% пациентов с ГЭРБ имеются симптомы СРК [152]. Кроме того, отмечается высокий уровень перекреста СРК с функциональной изжогой (77%), а с ГЭРБ и гиперчувствительным пищеводом (т.н. изжогой, связанной с рефлюксами) – в 33% случаев [42]. Следует подчеркнуть, что как в отечественной, так и в зарубежной литературе исследования, посвященные этому вопросу, крайне немногочисленны.

До недавнего времени диагностика сочетания подобных расстройств базировалась, в основном, на данных рентгенологического и эндоскопического методов. Однако, основополагающим диагностическим методом у этой группы больных является суточная комбинированная рН-импедансометрия. К сожалению, исследования, предметно посвященные диагностической значимости рН-импедансометрии у больных с СРК и пищеводными расстройствами, единичны, а полученные в них сведения довольно противоречивы [77,88]. Не менее актуальной является проблема разработки единого алгоритма диагностики коморбидных пищеводных расстройств у

больных с СРК, что, несомненно, свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования: Усовершенствовать и оптимизировать подходы к диагностике коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК с учетом данных рентгенологического, эндоскопического методов, а также использования суточной комбинированной рН-импедансометрии.

Задачи исследования:

1. На основании изучения электронного архива историй болезни в специализированном гастроэнтерологическом стационаре установить формы и частоту встречаемости коморбидных пищеводных симптомов при СРК.

2. На основании комплексного обследования определить клинические варианты и особенности течения пищеводных расстройств у больных с СРК.

3. Провести сравнительное изучение пищеводных расстройств в зависимости от пола, возраста и вариантов течения СРК.

4. Определить роль Н.рyлогi в формировании пищеводных расстройств у больных с СРК.

5. Провести сравнительный анализ и оценить уровень специфической гастроэнтерологической тревоги (показатель VSI, индекс висцеральной чувствительности) у больных с СРК с пищеводными расстройствами и без них.

Научная новизна

1. Впервые комплексно изучены коморбидные пищеводные расстройства у больных с СРК. Определен удельный вес коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК в специализированном гастроэнтерологическом стационаре.

2. Впервые с учетом данных суточной рН-импедансометрии показаны различные формы пищеводных расстройств у больных с СРК и выявлен перекрест между ГЭРБ и функциональными расстройствами пищевода (ФРП).

3. Впервые показаны определенные особенности пищеводных жалоб у

больных с СРК: боль в грудной клетке и ощущение кома в горле могут быть отражением неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ).

4. Впервые проведен сравнительный анализ, показавший отсутствие взаимосвязи коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК с полом, возрастом, вариантом клинического течения СРК и наличием *H.pylori*.

5. Впервые проведен сравнительный анализ индекса висцеральной чувствительности (VSI), отражающего специфическую гастроэнтерологическую тревогу, у больных с СРК с коморбидными пищеводными расстройствами и без них. Доказано отсутствие взаимосвязи между этими факторами.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Для диагностики коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК обязательным методом обследования является суточная рН-импедансометрия.

2. Практически важными являются установленные факты, что у больных с СРК такие симптомы, как ком в горле и боль в грудной клетке некардиального происхождения могут быть проявлениями как НЭРБ, так и ФРП.

3. На основе проведенного исследования создан диагностический алгоритм обследования больных с СРК с наличием пищеводных симптомов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных с СРК в клинической картине заболевания в 18,75% случаев встречаются коморбидные пищеводные симптомы, проявляющиеся, в основном, изжогой (иногда в сочетании с отрыжкой), комом в горле и болью в грудной клетке.

2. В комплексном обследовании больных с СРК и коморбидными пищеводными симптомами важной частью является суточная рН-импедансометрия, с помощью которой удастся выяснить формы пищеводных расстройств и перекресты между ними.

3. Наличие таких пищеводных симптомов, как ком в горле и боль в

грудной клетке некардиального происхождения могут быть проявлениями не только ФРП, но и НЭРБ.

4. Проведенный сравнительный анализ показывает, что такие факторы, как пол, возраст, вариант клинического течения СРК и наличие *H. pylori*, не влияют на частоту встречаемости пищеводных расстройств у больных с СРК.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, описанные данные, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основываются на обследовании 102 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и коморбидными расстройствами пищевода. Дизайн исследования включал работу с электронным архивом историй болезни для отбора пациентов с верифицированным диагнозом СРК и симптомами расстройства пищевода, их дальнейшее обследование для уточнения характера пищеводных расстройств и анализ полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием параметрических и непараметрических методов статпакета «Statistica 8.0».

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, проведение и трактовка данных суточной рН-импедансометрии и ¹³С уреазного дыхательного теста для определения наличия *Helicobacter pylori*, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и

постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и внедрения их в клиническую практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в работе отделения гастроэнтерологии №1 Университетской клинической больницы №1, а также в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Создан диагностический алгоритм обследования больных с СРК и коморбидными пищеводными симптомами, использующийся как в процессе обучения студентов, так и в работе практикующих гастроэнтерологов.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют формуле специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследований специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта внутренних болезней.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных научных работы, 3 из которых опубликованы в научных журналах и изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации, в том числе, одна из статей опубликована в библиографической и реферативной базе данных Scopus.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 217 источников, из них 20 отечественных и 197 иностранных источников. Иллюстрирована 20 рисунками и 12 таблицами.

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) представляют собой заболевания, которые в настоящее время рассматриваются как нарушения взаимодействия центральной нервной системы (ЦНС) и пищеварительного тракта [173].

В конце 80-х годов прошлого века, когда понимание патофизиологии ФР ЖКТ было крайне ограничено, отсутствовала утвержденная система классификации и не было руководств по стандартному обследованию пациентов, профессор Aldo Torsoli в ходе Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Рим, 1988г.) предложил создать постоянно действующий Рабочий комитет (Working Team Committee) по ФР ЖКТ, который возглавил проф. D.A.Drossman (США). В рамках этого комитета была сформирована Международная рабочая группа по совершенствованию диагностических критериев ФР ЖКТ (председатель – профессор N.J.Talley, Австралия). Целью создания указанных Рабочего комитета и Международной рабочей группы было достижение среди ученых единого понимания механизмов возникновения ФР ЖКТ, разработка для практических врачей единых согласованных рекомендаций по их диагностике и лечению, получивших название Римских критериев (РК). Более чем за четверть века были приняты РК I (1994), РК II (1999-2000), РК III (2006) и РК IV (2016).

За весь период работы Римского фонда представление о ФР ЖКТ существенно менялось от «отсутствия «органического» заболевания» [140] до стресс-опосредованного или психиатрического расстройства [140], затем до нарушения моторики [176], и, наконец, в РК III до расстройства функции ЖКТ [57] (возможно, более точно называемое «гастроинтестинальной дисфункцией»).

Согласованное определение ФР ЖКТ, разработанное Римским Фондом к 2016 г (РК IV), звучит следующим образом: «ФР ЖКТ – расстройства

взаимодействия ЦНС и пищеварительного тракта – это группа расстройств, классифицируемая по желудочно-кишечным симптомам, относящимся к любой комбинации из: нарушения моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменению функции слизистой оболочки и ее иммунной функции, перестройки кишечной микробиоты и изменению деятельности ЦНС» [173].

Таким образом, за несколько десятилетий представление о формировании симптоматики ФР ЖКТ изменилось от исключительно двигательных расстройств до более широких нейрогастроэнтерологических нарушений и нарушений взаимодействия ЦНС-пищеварительный тракт [157,57]. Также и понимание этиологии и клинической картины ФР ЖКТ эволюционировало от ограниченной дуалистической концепции до сложной так называемой биопсихосоциальной модели [62,58].



Рис. 1.1. Биопсихосоциальная модель ФР ЖКТ.

С изменениями по Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazzari E, Delvaux M, et al., eds. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean (VA): Degnon Associates, Inc., 2006:1-29.

Биопсихосоциальная концепция определяющих факторов, патогенеза, клинических проявлений и последствий ФР ЖКТ представлена на рис. 1.1. В

соответствии с этой концепцией, все перечисленные в ней факторы оказывают друг на друга двустороннее и взаимоопосредованное влияние.

Как следует из рис. 1.1, в ранний период жизни генетические, социокультурные влияния и факторы окружающей среды могут повлиять на психосоциальное развитие человека с точки зрения его личностных качеств, подверженности бытовому стрессу, психологического состояния, а также когнитивных навыков и навыков преодоления. Дополнительно, эти факторы также влияют на предрасположенность к расстройствам ЖКТ: нарушению двигательной функции или чувствительности, изменению иммунной функции слизистой оболочки или воспалению, изменению микробной среды, а также к влиянию пищи и питательных веществ. Более того, эти параметры взаимодействия «мозг-пищеварительный тракт», в свою очередь, влияют на выраженность проявлений со стороны ЦНС.

Таким образом, ФР ЖКТ – это продукт взаимодействия психосоциальных факторов и измененной физиологии ЖКТ через ось мозг-пищеварительный тракт [59,105].

1.2. Функциональные расстройства пищевода

В связи с поставленными задачами и целью нас в большей степени интересовали литературные сведения о ФРП и их сочетании с СРК, а также сообщения о методах современной диагностики этих состояний.

ФРП определяются как хронические пищеводные симптомы при отсутствии выявляемых структурных, воспалительных, моторных или метаболических механизмов в качестве их этиологического фактора [173].

Существует несколько единых диагностических требований, которые должны выполняться при установке диагноза любого ФРП (РК IV, 2016 г):

1. Ключевым принципом для всех ФРП является исключение любых структурных или макроскопических изменений слизистой пищевода, которые могли бы вызвать возникновение пищеводных симптомов [85].

В дополнение к этому необходимо тщательное исключение патологии

ЛОР-органов, сердечной и легочной патологии. При подозрении на функциональную дисфагию необходимо также исключение каких-либо структурных аномалий в этой зоне, увеличенных лимфоузлов и объемных образований.

2. Возникновение симптомов по меньшей мере в течение трех месяцев, при этом должно пройти не менее 6 месяцев с момента первого возникновения жалоб до установки диагноза ФРП. В дополнение к этому, необходимо учитывать пороговые значения частоты возникновения симптома для разграничения пациентов с ФРП и здоровых людей. Такие пороги устанавливаются на основании широких популяционных исследований, целью которых является изучение частоты встречаемости различных симптомов в популяции пациентов и не-пациентов. Ориентирование на такие пороговые значения позволяет существенно снизить риск недооценки частоты структурных изменений и установить хронологию симптомов.
3. ГЭРБ и эозинофильный эзофагит должны быть исключены в качестве причины возникновения симптомов. Диагноз ФРП устанавливается на основании доказанного отсутствия связи между рефлюксом и возникновением симптома. Исключением является гиперчувствительность к рефлюксам, при которой симптомы провоцируются физиологическими рефлюксами.
4. Наконец, необходимо исключение больших расстройств моторики пищевода. Эти расстройства связаны с нарушением прохождения болюса по пищеводу и не встречаются в контрольных популяциях [30].

Особенно важным представляется исключение ГЭРБ. При этом уровень используемых методов обследования не оговаривается (эффективность кислотосупрессивной терапии, рН-метрии или рН-импедансометрии). Рекомендуются лишь в каждом конкретном случае использовать наиболее информативные методы из имеющихся в распоряжении. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что использование рН-импедансометрии вместо

традиционной рН-метрии позволяет в значительной степени улучшить качество диагностики расстройств, связанных с рефлюксами, так как роль слабокислых рефлюксов (рН которых находится в диапазоне от 4 до 7) в возникновении симптомов была доказана в многочисленных исследованиях [5,7]. С появлением в арсенале клиницистов рН-импедансометрии стало возможным диагностировать такое расстройство, как гиперчувствительность к некислым рефлюксам.

Участившиеся случаи выявления эозинофильного эзофагита и тот факт, что при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) без биопсии исключить данную патологию невозможно, привели к тому, что теперь в диагностических алгоритмах Rome IV рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с барием и рутинная ЭГДС заменены на обязательное проведение ЭГДС с биопсией [53]. Однако, такие рекомендации у многих исследователей вызывают критику. Так, многими авторами подчеркивается, что для эозинофильного эзофагита не характерны такие клинические проявления, как изжога и боль в грудной клетке, и если они присутствуют, то сопровождаются дисфагией [141]. Более того, при отсутствии дисфагии и застревания пищи в пищеводе высокое содержание эозинофилов в эпителии не является специфичным признаком эозинофильного эзофагита [171] и проведение биопсий нецелесообразно [49,132].

Двигательные нарушения пищевода, такие как большие расстройства моторики (ахалазия или обструкция пищеводно-желудочного перехода, дистальный эзофагоспазм, пищевод jackhammer (пищевод по типу «отбойного молотка»), отсутствие сократимости пищевода) остаются критериями исключения [30]. Несмотря на то, что лучше оценить двигательные процессы и обеспечить высокую диагностическую чувствительность позволяет манометрия высокого разрешения (МВР), рекомендуется использовать любые доступные манометрические методы [1,90,178]. В свою очередь, малые расстройства моторики (высокоамплитудные перистальтические сокращения (пищевод щелкунчика), другие изменения волн сокращения, неэффективная

перистальтика от низкоамплитудных сокращений до разрывов в перистальтическом контуре) не исключают диагноз ФРП. Такое разделение основано на невозможности определить базовое расстройство при малых нарушениях моторики, отсутствии прямой взаимосвязи между двигательными нарушениями и возникновением симптомов, а также на неудовлетворительном ответе на лечение, направленное только на устранение двигательных нарушений [17,20].

1.3. Классификация функциональных расстройств пищевода

Современная классификация ФРП выглядит следующим образом (РК IV, 2016 год):

- A1. Функциональная боль в грудной клетке
- A2. Функциональная изжога
- A3. Гиперчувствительность к рефлюксам
- A4. Ком в горле
- A5. Функциональная дисфагия

1.3.1. Функциональная боль в грудной клетке

Функциональная боль в грудной клетке (ФБГК) определяется как периодически возникающая необъяснимая боль в грудной клетке (преимущественно, за грудиной) предположительно пищевого происхождения и висцеральной природы, которая не может быть объяснена рефлюксной болезнью, какими-либо процессами в слизистой пищевода или нарушениями его моторики [173].

Достоверная распространенность ФБГК неизвестна, так как она является диагнозом исключения, однако расчеты могут в какой-то степени основываться на данных о распространенности некардиогенной боли в грудной клетке (НКБГК). Популяционные исследования оценивают распространенность НКБГК в 19-33% [130,63] с равной встречаемостью среди мужчин и женщин,

однако женщины чаще обращаются в отделения неотложной помощи, чем мужчины [144]. НКБГК чаще встречается у пациентов 45-55 лет и наиболее распространена у женщин моложе 25 лет [63]. Распространенность значительно ниже в низкоразвитых странах. В мета-анализе, проведенном Ford AC с соавт. на основании всех доступных исследований, показана объединенная распространенность НКБГК на уровне 13% [75]. Учитывая, что в группу НКБГК входят, помимо ФГБК, такие состояния, как ГЭРБ, эозинофильный эзофагит, расстройства моторики пищевода, истинная распространенность ФГБК значительно меньше, чем НКБГК. Например, Fass с соавт. считает, что в когорте НКБГК 50-60% приходится на ГЭРБ, 15-18% - расстройства моторики пищевода и всего 32-35% составляют истинную ФБГК [69]. По данным исследования, проведенного Drossman с соавт., распространенность ФБГК составляет 13,6% среди 8250 жителей США [60].

Диагностические критерии для ФБГК должны включать все из следующих:

1. Загрудинная боль или дискомфорт;
2. Отсутствие ассоциации с изжогой или дисфагией;
3. Доказанное отсутствие связи возникновения боли с гастроэзофагеальными рефлюксами, а также отсутствие эозинофильного эзофагита;
4. Отсутствие больших расстройств моторики.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения ФБГК, были изучены в ходе многочисленных исследований. К таким механизмам относятся: пищеводная гиперчувствительность [101,167] в результате периферической и/или центральной сенситизации [147,100], нарушение центральной обработки висцеральных стимулов [101,110], незначительные изменения моторной функции [52,160], измененная автономная регуляция [201,115] и психологические расстройства [61,64-66].

Клиническое обследование. Как уже упоминалось ранее, на первом этапе необходимо исключить патологию сердечно-сосудистой системы. Как было показано несколькими авторами, анамнез и характеристики боли (локализация

и иррадиация) не позволяют провести дифференциальный диагноз между кардиальной и пищеводной болью [150]. В отдельных работах сообщается также о перекресте между стенокардией и пищеводной болью в грудной клетке [26]. Поэтому тщательное обследование у кардиолога, включая проведение коронароангиографии, является обязательным.

Следующим этапом диагностического поиска, по данным зарубежной литературы и Римского фонда, является пробное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) на 2-3 месяца [74]. Это позволяет существенно сокращать затраты на дорогостоящие исследования [154]. Сообщается также о высокой чувствительности (69-95%) и специфичности (67-98%) этого теста [74,154,209]. В двух проведенных мета-анализах, посвященных изучению ИПП-теста при НКБГК, показана его большая диагностическая ценность по сравнению с 24-часовым мониторингом pH в пищеводе и ЭГДС [40,207].

Однако, такая тактика не представляется оптимальной [9]. В России традиционно обследование таких пациентов начинается с проведения ЭГДС, что дает возможность сразу исключить органическое поражение верхних отделов ЖКТ. Однако, по данным зарубежных авторов, диагностическая ценность ЭГДС при НКБГК невелика [26,87]. Так, в обширном исследовании, включившем 3688 пациентов, показано, что у 44% при проведении ЭГДС патологии выявлено не было, у 19,4% был выявлен эрозивный эзофагит [54]. Другими находками были: у 3,6% стриктуры пищевода, у 4,4% - пищевод Баррета, у 2% - пептическая язва и у 28,6% грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Учитывая, что клиническим проявлением эозинофильного эзофагита может быть боль в грудной клетке, его исключение также должно быть в протоколе обследования при ФБГК [21]. Опухоли пищевода редко манифестируют только болью за грудиной, как правило, она сочетается с дисфагией. Так, в исследовании, включившем 307 больных с карциномой пищевода, только у 2 (<1%) отмечалась изолированная боль в грудной клетке [91].

Манометрия пищевода остается лучшим методом в выявлении моторных нарушений. Однако, у 70% больных с НКБГК моторные нарушения отсутствуют [161]. Даже у 30% с расстройствами моторики взаимосвязь между двигательными нарушениями и болью в грудной клетке остается неясной; боль может не совпадать с ними по времени. Ахалазия в группе НКБГК встречается редко [161], несмотря на то, что у 48-64% пациентов с ахалазией отмечается боль в грудной клетке [32].

Проведение рН-метрии позволяет оценить время экспозиции кислоты в пищеводе [6,8,9], что необходимо для дифференциальной диагностики между ГЭРБ и ФБГК. Использование беспроводной капсулы для рН-мониторинга улучшает на 10% диагностику повышения времени экспозиции кислоты в пищеводе и на 21% повышает вероятность возникновения у пациента симптомов за время исследования. Таким образом, может быть получена важная информация для выявления ГЭРБ как причины боли у 19,4% НКБГК [166].

Использование рН-импедансометрии обеспечивает выявление всех видов рефлюксов, однако данных о роли некислых рефлюксов в возникновении НКБГК недостаточно [217]. Окончательно установить диагноз ФБГК позволяет доказанное отсутствие связи между рефлюксами и возникновением боли, то есть на основании отрицательного индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов.

Для установления связи между симптомами и рефлюксами используется два вида индексов: индекс симптома (SI) и индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов (SAP). Индекс симптома представляет собой простое отношение симптомов, связанных с рефлюксами, к общему числу возникших у пациента симптомов [78]. Значение этого индекса искажается при малом или слишком большом количестве симптомов [120]. В свою очередь, индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов представляет собой статистический показатель, учитывающий длительность исследования, количество рефлюксов, количество симптомов, а также количество симптомов,

связанных с рефлюксами [78]. Индекс считается положительным при вероятности связи шансов $<5\%$ (что соответствует значению $p < 0,05$ или рассчитанному $SAP > 95\%$). Корреляция между двумя этими индексами не совсем отчетливая [217,134]. Кроме того, до конца не решен вопрос о том, какой именно временной интервал может достоверно определять взаимосвязь рефлюкса и симптома. Однозначным является лишь то, что чем больше количество рефлюксов, тем точнее удастся рассчитать их связь с симптомами [194].

1.3.2. Функциональная изжога

Функциональная изжога определяется как загрудинная жгущая боль или дискомфорт, не поддающийся адекватной антисекреторной терапии, при отсутствии ГЭРБ, патогистологических изменений слизистой, больших расстройств моторики и структурных изменений [173].

Эпидемиологические исследования по функциональной изжоге очень скудны. Ранее около 70% пациентов с изжогой, у которых не выявлялись макроскопические изменения слизистой, обозначались как пациенты с НЭРБ или функциональной изжогой [133]. С появлением рН-импедансометрии распространенность функциональной изжоги стала оцениваться на уровне 21-39% [179,216]. При проведении рН-импедансометрии на фоне приема ИПП распространенность возрастает до 35-75% в соответствии с диагностическими критериями импедансометрии [217,79,134]. Однако, необходимо учитывать, что речь идет о тщательно отобранных пациентах в специализированных центрах, поэтому такие данные не соответствуют ситуации в популяции в целом.

Диагностические критерии для функциональной изжоги должны включать все из следующих:

1. Жгущая загрудинная боль или дискомфорт;
2. Отсутствие эффекта от адекватной антисекреторной терапии;

3. Доказанное отсутствие связи возникновения изжоги с гастроэзофагеальными рефлюксами, а также отсутствие эозинофильного эзофагита;

4. Отсутствие больших расстройств моторики.

Патофизиологические механизмы. Основной причиной возникновения функциональной изжоги считается нарушение висцерального восприятия [73]. В части исследований была показана роль повышенной проницаемости эпителиального пищеводного барьера в возникновении изжоги [200,117]. Это было продемонстрировано как на примере расширенных межклеточных пространств [111,183,205], так и низкой базовой кривой при импедансометрии [67,80]. В нескольких исследованиях были изучены также такие механизмы, как нарушение центральной обработки пищеводных сигналов [212,211]. При этом основную роль в его изучении сыграли такие методы, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная визуализация [113]. Ряд авторов отмечает также роль стресса и других психологических воздействий в усилении симптомов изжоги [71,187]. Также было показано, что у пациентов с функциональной изжогой уровень тревоги и депрессии выше в сравнении с больными ГЭРБ и НЭРБ [188].

Клиническое обследование. После сбора жалоб и анамнеза, в ходе которого необходимо установить наличие у больного именно изжоги, рекомендуется проведение эндоскопического исследования. Это необходимо для исключения всей органической патологии пищевода [112], причем желательным является также проведение биопсии. Ряд зарубежных авторов рекомендует перед выполнением ЭГДС проводить пробную терапию ИПП [193] в режиме 2 раза в день в течение 6-8 недель. Пищеводная манометрия, как правило, проводится перед рН-метрией или рН-импедансометрией, так как позволяет, помимо исключения больших моторных расстройств, установить нахождение НПС и облегчает постановку зонда [164]. Преимущества рН-импедансометрии перед рН-метрией были неоднократно показаны в ряде исследований [2,4,217]. Так, при использовании рН-импедансометрии у

больных с рефрактерной изжогой распространенность функциональной изжоги снижается до 29% в сравнении с 39% при использовании изолированной рН-метрии. Это происходит за счет выявления слабокислых рефлюксов и установления их роли в возникновении симптомов [179].

Диагноз функциональной изжоги основывается на отсутствии временной связи между рефлюксами и изжогой (то есть, отрицательном индексе возможной ассоциации симптомов и рефлюксов) у пациентов без патологических изменений в пищеводе по данным ЭГДС.

1.3.3. Гиперчувствительность к рефлюксам

Гиперчувствительность к рефлюксам определяется как наличие пищеводных симптомов (изжоги и боли в грудной клетке) при отсутствии эндоскопических изменений и патологических рефлюксов по данным рН-импедансометрии, однако с доказанной триггерной ролью физиологических рефлюксов в возникновении симптомов [173].

Эпидемиология и распространенность гиперчувствительности к рефлюксам неизвестна, однако в какой-то мере можно опираться на данные о распространенности НЭРБ. В одном из исследований приводятся данные, что среди 71 больного НЭРБ (48% от 149 больных с симптомами ГЭРБ) менее, чем у половины (45,1%) выявлялись патологические рефлюксы по данным рН-импедансометрии; у оставшихся 54,9% определялось нормальное время экспозиции кислоты. И только у 17,5% больных с нормальной экспозицией кислоты определялась ассоциация с симптомами, то есть выполнялись критерии гиперчувствительности к рефлюксам [135]. С внедрением в широкую клиническую практику рН-импедансометрии появилась возможность более качественной дифференцировки больных с НЭРБ на разные подгруппы. Так, в исследовании с участием 329 пациентов с НЭРБ у 40% отмечались патологические изменения при рН-импедансометрии и у 36% отмечалась корреляция симптомов с рефлюксами при отсутствии патологических

рефлюксов, то есть гиперчувствительность к рефлюксам [185]. В других исследованиях с использованием рН-импедансометрии показано, что у 65% больных с рефлюксными симптомами не выявляются эрозивные изменения в пищеводе; из них у 40% отмечается истинная НЭРБ, у 25% функциональная изжога, у 20% выявляется кислото-чувствительный пищевод и у оставшихся 15% - чувствительность к неким рефлюксам [180,186]. Таким образом, 35% пациентов, которые по РК III относились к когорте НЭРБ, с отсутствием патологических рефлюксов, но чувствительные к физиологическим рефлюксам, составляют группу с гиперчувствительностью к рефлюксам [44].

Диагностические критерии для гиперчувствительности к рефлюксам должны включать все из следующих:

1. Изжога или боль в грудной клетке;
2. Нормальные эндоскопические данные и отсутствие эозинофильного эзофагита;
3. Отсутствие больших расстройств моторики;
4. Доказанная триггерная роль рефлюксов в возникновении симптомов, несмотря на нормальное время экспозиции кислоты в пищеводе по данным рН-или рН-импедансометрии.

Патофизиологические механизмы. Предполагается, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе гиперчувствительности к рефлюксам, схожи с таковыми при ФБГК и функциональной изжоге. К ним относится пищеводная гиперчувствительность за счет периферической [137,214] и/или центральной [55] сенситизации, нарушение центральной обработки висцеральных стимулов [177] и измененная автономная регуляция [115]. Также было показано, психологический стресс значительно усиливает восприятие пищеводных симптомов, вызванных инфузией кислоты [71,37]. Отмечена сильная корреляция между гиперчувствительностью к рефлюксам и паническими расстройствами, тревогой и депрессией [169].

Клиническое обследование. Обследование пациентов и путь к постановке диагноза начинается так же, как и при функциональной изжоге с

эндоскопического исследования для исключения всей органической патологии пищевода, причем желательным является также проведение биопсии [53,86,163]. Ряд зарубежных авторов рекомендует перед выполнением ЭГДС проводить пробную терапию ИПП [74], причем именно отсутствие эффекта от нее рассматривается как повод заподозрить у пациента гиперчувствительность к рефлюксам или функциональную изжогу [72]. Ключевую роль в диагностике гиперчувствительности к рефлюксам играет, несомненно, рН-импедансометрия, так как она позволяет рассчитать время экспозиции кислоты в пищеводе и выявить гиперчувствительность ко всем видам рефлюксов, а не только к кислым, в отличие от рН-метрии [217,31]. При этом необходимым является качественное заполнение пациентом дневника на протяжении всего времени исследования [158], так как это позволяет более точно рассчитать индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов. Диагноз гиперчувствительности к рефлюксам устанавливается в тех случаях, когда удастся доказать связь между симптомами и физиологическими рефлюксами (то есть теми, параметры которых не выходят за рамки нормальных значений) [158].

1.3.4. Ком

Ощущение кома в горле определяется как постоянное или перемежающееся безболезненное ощущение комка или инородного тела в горле, локализованное по средней линии между щитовидным хрящом и яремной ямкой. Это ощущение более выражено между приемами пищи и может уменьшаться во время глотания [173].

Ком является достаточно распространенным симптомом и встречается у 4% пациентов, обратившихся к оториноларингологам. До 46% здоровых людей сообщают о периодически возникающем ощущении кома в горле, при этом пик приходится на средний возраст с одинаковой частотой у мужчин и женщин [23]. Если удастся исключить вторичные причины кома, то его естественное течение доброкачественное, хотя и хроническое. Так, у 75% больных симптомы

сохраняются на протяжении, как минимум, трех лет, а у половины отмечаются через 7 лет [175].

Диагностические критерии для кома должны включать все из следующих:

1. Постоянное или периодическое безболезненное ощущение комка или инородного тела в горле при отсутствии структурных изменений по данным физикального обследования, ларингоскопии и эндоскопии,

А. Ощущение возникает между приемами пищи,

Б. Отсутствует дисфагия или одиофагия,

В. Отсутствуют участки желудочной метаплазии в пищеводе;

2. Доказанное отсутствие связи возникновения кома с гастроэзофагеальными рефлюксами и отсутствие эозинофильного эзофагита;

3. Отсутствие больших расстройств моторики.

Патофизиологические механизмы. Так же, как и при других функциональных расстройствах, основным патофизиологическим механизмом при коме считается висцеральная гиперчувствительность [34]. Большое значение придается также психологическим факторам, недаром ранее это расстройство называлось «истерический ком». И хотя впоследствии было показано, что среди пациентов с комом не отмечается более высокий процент истерии, у них была отмечена четкая связь симптомов со стрессом и другими сильными эмоциями [96]. В нескольких исследованиях отмечены более высокие уровни депрессии и тревоги у пациентов с комом [51], в других исследованиях говорится об отсутствии различий в психиатрическом статусе у пациентов с комом и в контрольной популяции [99,143].

Клиническое обследование. На сегодняшний день не существует какого-либо биомаркера или «золотого стандарта» в диагностике кома. Диагноз основывается на тщательно собранных жалобах и анамнезе, при отсутствии каких-либо структурных или органических изменений [123,23]. При расспросе больного необходимо убедиться, что у него нет дисфагии или других тревожных симптомов. Сопутствующая кому боль, потеря веса, одио- или дисфагия исключают диагноз функционального заболевания и требует

исключения неопластического процесса [50]. При осмотре больного важно обратить внимание на наличие каких-либо структурных аномалий в этой зоне и/или лимфаденопатии. В любом случае, тщательное ЛОР-обследование, включающее ларингоскопию, а также УЗИ щитовидной железы должны быть проведены [95].

Следующим этапом диагностики является исключение ГЭРБ как возможной причины возникновения симптомов [34]. Оптимальным представляется проведение эндоскопического исследования, так как оно позволяет наряду с ГЭРБ и эозинофильным эзофагитом выявить участки желудочной метаплазии в пищеводе, которые могут быть причиной возникновения кома [123,206]. Так, в нескольких исследованиях было показано, что абляция гетеротопической желудочной слизистой в пищеводе может привести к уменьшению ощущения кома у этих больных [24,116].

Дальнейшая тактика обследования пациентов предполагает проведение рН- или рН-импедансометрии для исключения связи возникновения кома с рефлюксами [23].

Заключительным этапом является проведение манометрии пищевода для исключения больших расстройств моторики [6,143].

1.3.5. Функциональная дисфагия

Функциональная дисфагия определяется как ощущение застревания пищи или ненормального ее прохождения по пищеводу при отсутствии структурных изменений, повреждений слизистой или двигательных нарушений [173].

Истинная распространенность функциональной дисфагии неизвестна, но предполагается, что она невелика. В одном из исследований, включившем 600 человек 50-79 лет, методом анкетирования выявлена распространенность неисследованной дисфагии на уровне 3% [129]. По данным других исследований, частота встречаемости дисфагии колеблется в пределах 0,6-8% [60]. При этом уровень распространенности функциональной дисфагии еще

ниже, так как у 80% пациентов с дисфагией в процессе обследования выявляются органические причины [128,174]. С появлением новых высокоточных методов обследования, таких, как MBR, EndoFLIP, высокочастотный ультразвук, количество случаев верифицированной функциональной дисфагии неуклонно снижается [93]. Таким образом, функциональная дисфагия является самой редкой из всех ФРП [60].

Диагностические критерии для функциональной дисфагии должны включать все из следующих:

1. Чувство застревания твердой или жидкой пищи, ее временное нахождение в пищеводе или ненормальное прохождение по нему;
2. Доказанное отсутствие связи симптомов со структурными изменениями или повреждениями слизистой;
3. Доказанное отсутствие связи симптомов с гастроэзофагеальными рефлюксами и отсутствие эозинофильного эзофагита;
4. Отсутствие больших расстройств моторики.

Патофизиологические механизмы. В качестве основных механизмов развития функциональной дисфагии рассматриваются малые нарушения моторики пищевода и изменения висцеральной чувствительности. Так, в ряде исследований показана роль фрагментированной перистальтики [108,172] и неэффективной моторики [204,41] в развитии симптомов дисфагии. Другими исследователями установлена роль нарушенного сенсорного восприятия в пищеводе в формировании симптомов [28,124]. В основном, нарушения в сенсорном восприятии осуществляются за счет периферической сенситизации [137,196]. В нескольких исследованиях также подчеркивается роль психологических факторов в возникновении функциональной дисфагии [23].

Клиническое обследование. Клиническое обследование начинается с тщательного сбора жалоб и анамнеза, в процессе которого можно заподозрить орофарингеальную дисфагию, а также выявить сопутствующие симптомы, такие, как ком, одинофагия, ксеростомия. Инструментальное обследование должно начинаться с эндоскопического исследования с биопсией, а также

рентгенологического исследования с барием для выявления тонких стриктур, больших расстройств моторики и ГПОД [156]. В случае отсутствия патологических изменений на этом этапе диагностики, для более тонкой оценки движения болюса по пищеводу проводится МВР, желательно в комбинации с импедансометрией [76,119]. При этом могут быть выявлены малые расстройства моторики, которые вносят вклад в формирование дисфагии у 1/3-2/3 пациентов [38,165]. Метод высокочастотного ультразвука позволяет выявить дискоординацию между сокращениями циркулярных и продольных мышц пищевода, однако этот метод недоступен для широкого применения в клинической практике [108].

1.4. Коморбидные пищеводные расстройства при СРК

Уместно напомнить, что согласно определению, ФР ЖКТ – расстройства взаимодействия ЦНС и пищеварительного тракта – это группа расстройств, классифицируемая по желудочно-кишечным симптомам, относящимся к любой комбинации из: нарушения моторики, висцеральной гиперчувствительности, изменению функции слизистой оболочки и ее иммунной функции, перестройки кишечной микробиоты и изменению деятельности ЦНС [173]. С учетом данного определения становится очевидным, что ФРП могут сочетаться с функциональными расстройствами других отделов ЖКТ [11,42,145,168]. Нас предметно интересовал вопрос об ассоциации синдрома раздраженной толстой кишки с расстройствами пищевода.

В последние два десятилетия интерес многих исследователей вызывал тот факт, что у большого числа больных с СРК отмечается его перекрест с ГЭРБ, и что его высокая частота не может быть объяснена случайными причинами [107,35]. Большое количество популяционных исследований с использованием валидизированных опросников показало, что как ГЭРБ возникает у большой части больных с СРК [106,198,103], так и, наоборот, СРК часто отмечается у больных с ГЭРБ [162,92]. Некоторыми исследователями даже было высказано

предположение о том, что СРК и ГЭРБ – это проявления одной болезни, а не сочетание двух разных заболеваний [89]. Несомненным, однако, являлся тот факт, что имеются общие патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования СРК и ГЭРБ [107,109,36].

Дальнейшие исследования, проведенные уже с применением современных диагностических методов, таких, как рН-импедансометрия, показали, что при должном разделении больных с симптомами ГЭР на подгруппы (ГЭРБ, НЭРБ и функциональная изжога) перекрест СРК с ГЭРБ оказывается не таким частым. Так, в исследовании Lee KJ. и соавт. (2009) показано, что СРК значительно чаще встречается у больных с функциональной изжогой (39%), чем с НЭРБ (23%) и тем более, с ГЭРБ (17%) [125]. В недавнем исследовании de Bortoli N. и соавт. (2016) приводятся еще более впечатляющие цифры: СРК сочетается с функциональной изжогой в 77%, тогда как с ГЭРБ и гиперчувствительным пищеводом (т.н. изжогой, связанной с рефлюксами) – в 33% случаев [42].

Таким образом, при тщательном обследовании пациентов с изжогой становится очевидным, что СРК гораздо чаще сочетается с функциональной изжогой. Основанием для этого являются общие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития всех ФР ЖКТ: висцеральная гиперчувствительность, нарушение центральной обработки висцеральных стимулов, нарушение моторики и др. [3].

Общность механизмов развития СРК и ФРП показана во многих исследованиях. Так, еще в 90-е годы Costantini M. и соавт. (1993) получили данные о том, что во время теста с растяжением пищевода баллоном пациенты с СРК демонстрируют более низкие пороги возникновения пищеводных симптомов в сравнении со здоровыми волонтерами. При этом у них не отмечаются расстройства пищеводной моторики или понижение базального давления в пищеводе [39]. В исследовании Trimble KC. и соавт. (1995) показано, что пациенты с СРК имеют пониженный болевой порог в прямой кишке в сравнении со здоровыми людьми, а также у них одновременно снижен порог чувствительности в пищеводе при проведении провокационных тестов

[202]. Pehlivanov N. и соавт. (2001) в своем исследовании выявили тесную связь между эпизодами изжоги у больных с СРК и патологической длительностью сокращения длинных продольных мышц пищевода. Авторами делается предположение о наличии сочетанных двигательных расстройств пищевода и толстой кишки у больных с СРК, имеющих пищеводные расстройства [160].

На современном этапе частое сочетание СРК и ФРП подтверждается многими исследованиями. Высокие уровни перекреста СРК и функциональной изжоги отмечены в работах Zentilin P. и соавт. (2017) и de Bortoli N. и соавт. (2013) [215,43].

В исследовании 2016 года, проведенном de Bortoli N. и соавт. и включившем 697 пациентов с изжогой, получен уровень перекреста СРК с функциональной изжогой в 77%, а с таким состоянием, как гиперчувствительный пищевод, – в 48,2% [42]. В исследовании Mudipalli RS и соавт. (2007), проводивших изучение частоты перекреста функциональной грудной боли с другими ФР ЖКТ, показан перекрест с СРК в 27% [145].

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют об общих механизмах, лежащих в основе overlap-синдрома «пищевод-СРК». В представленных выше научных исследованиях продемонстрирована общность этих механизмов. Как для ФРП, так и для СРК характерны такие патогенетические механизмы, как висцеральная гиперчувствительность, нарушение центральной обработки висцеральных сигналов, нарушение двигательной функции органов [3]. Также может иметься перекрест между СРК и ГЭРБ.

Следует подчеркнуть, что диагностические критерии ФРП часто подвергаются пересмотру. Неслучайно уже в 2018 году некоторые авторы дали критическую оценку РК IV, считая, что так называемый гиперчувствительный пищевод должен относиться к спектру ГЭРБ, а не к ФРП [77]. Также подвергаются критике такие инструменты установления временной взаимосвязи между симптомами и рефлюксами, как индекс симптома и индекс

возможной ассоциации симптомов и рефлюксов. Некоторыми исследователями отмечается высокий уровень субъективности этих индексов, связанный с различной чувствительностью пациентов к симптомам и их неаккуратной фиксацией во время исследования [77,78,82]. Предлагается вместо них использовать в дифференциальной диагностике пищеводных расстройств такие показатели, как среднее ночное значение базовой кривой импеданса (MNBI) и индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (PSPW) [77,94,182]. Так, по мнению авторов, низкие значения индекса PSPW отражают нарушение химического клиренса пищевода [45,83,159], что влечет за собой персистирование в пищеводе едкого рефлюктата и нарушение целостности его слизистой, отражаемого в виде снижения показателей MNBI [136,84,80,81]. Однако, для уточнения диагностической ценности этих показателей необходимы дальнейшие исследования.

В представленном литературном обзоре мы, в основном, ориентировались на РК IV и на данные исследователей, дополняющих представления о ФРП, изложенные в РК IV. Несомненно, что большая часть научных сведений получена на основе применения таких методов, как эндоскопия пищевода с биопсией и морфологическим изучением биоптатов, суточная рН-импедансометрия и МВР. Причем эти исследования касаются преимущественно изолированных форм расстройств пищевода и лишь отдельные работы – их сочетания с СРК. В этой связи нами предпринята попытка изучить пищеводные расстройства у больных с СРК с применением рентгенологического, эндоскопического, морфологического методов, а также с помощью суточной комбинированной рН-импедансометрии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Методы исследования

2.1.1. Методы верификации СРК

Обследование больных с СРК проводилось на базе отделения гастроэнтерологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России с 2012 по 2017 годы. За этот период в отделении обследовано 750 больных с СРК (в нашем исследовании анализировались данные 544 из них в возрасте от 18 до 55 лет). Диагноз СРК верифицировался на основании исключения органической патологии толстой кишки. Для этого каждый больной проходил комплексное обследование, включающее следующие методы: клинический анализ, лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови и мочи, исследование АТ к тканевой глутаминазе, к глиадину, уровень секреторного иммуноглобулина А, общий анализ кала, активность эластазы в кале, уровень фекального кальпротектина в кале, углеводный тест на уровень лактазы в кале), ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, ирригоскопию, колоноскопию с биопсией толстой и тонкой кишки, ЭГДС с биопсией постбульбарного отдела тонкой кишки, психометрическое тестирование. Также, по показаниям каждый больной был консультирован урологом, гинекологом, неврологом-вегетологом и, при необходимости, психиатром.

Отбор больных с СРК и пищеводными симптомами для настоящего исследования проводился с помощью специально разработанной комплексной компьютерной программы СУБД СИПСИТЕСТ 9.0 (приложение Access). Эта программа включает в себя электронный архив отделения и позволяет работать с ней в режиме online для анализа психо-вегетативного статуса и коморбидных симптомов у больных с СРК.

Пищеводные симптомы были представлены изжогой (иногда в сочетании с отрыжкой), ощущением кома в горле и болью в грудной клетке.

2.1.2. Методы исследования, направленные на исключение внепищеводных причин возникновения симптомов

Всем пациентам с жалобами на ощущение кома в горле было проведено ЛОР-обследование, включающее проведение ларингоскопии, а также УЗИ щитовидной железы. При этом в ходе УЗИ оценивалось также состояние регионарных лимфоузлов и возможные структурные аномалии в этой зоне.

Пациенты с жалобами на боль в грудной клетке проходили тщательное обследование в кардиологических отделениях различных лечебных учреждений. Им проводилось ЭКГ-мониторирование по Холтеру, ЭХО-КГ, проба с физической нагрузкой, а также коронароангиография. В тех случаях, когда кардиальная патология не выявлялась, больные поступали в гастроэнтерологическое отделение для дальнейшего обследования и выяснения причины боли. В случаях хотя бы минимального сомнения в отношении наличия кардиальной патологии пациенты не включались в настоящее исследование.

Также пациентам с болью в грудной клетке проводилось обследование, направленное на исключение заболеваний позвоночника и костно-суставной системы в этой зоне.

2.1.3. Методы дополнительного обследования больных с пищеводными симптомами

Всем больным с СРК, имеющим пищеводные симптомы, для уточнения характера пищеводных расстройств проводились следующие исследования:

1. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка

В ходе исследования изучались форма и объем органов, функциональное состояние и целостность слизистой, а также работа сфинктерных и круговых мышц в стенках органов.

2. Эзофагогастродуоденоскопия (фиброскоп Olympus, Япония)

Проведение этого исследования было направлено, прежде всего, на выявление воспалительных изменений в пищеводе. Особое внимание уделялось выявлению эзофагита специфической этиологии, в частности, эозинофильного, вирусного, кандидозного. В таких случаях проводилась биопсия пищевода с последующим морфологическим исследованием биоптатов.

3. ^{13}C уреазный дыхательный тест для определения наличия *Helicobacter pylori*

Анализ выдыхаемого воздуха проводился на инфракрасном спектрометре IRISTM (WAT, Германия). Измеряемым показателем являлась δ – относительная разница между отношением $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, определяемым в исследуемых пробах выдыхаемого воздуха ($R_x = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_x$), и стандартным изотопным отношением ($R_{std} = (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{std}$), измеряемая в частях на тысячу.

$$\delta = (R_x/R_{std} - 1) \times 1000, \text{ где } R_{std} = 0,011237 \text{ для углерода.}$$

Тест считался отрицательным при $\delta < 3,5\text{‰}$, слабо положительным при δ от 3,5‰ до 5‰, положительным при δ от 5,1‰ до 20‰ и резко положительным при $\delta \geq 20\text{‰}$.

4. Суточная комбинированная рН-импедансометрия (ZepHr, SandHill Scientific, США)

В основе импедансометрии (Z) лежит измерение сопротивления тканей и стенок полых органов переменному электрическому току. Физическая формула импеданса $Z=E/I$ показывает, что его величина (Z), это отношение мощности тока (E) к силе переменного тока (I). Сопротивление среды зависит от ионной концентрации. Так, ионная концентрация газа очень низкая, но импеданс его высокий, поэтому газ плохо проводит электрический ток. В жидкости импеданс намного ниже, жидкости достаточно хорошо проводят ток. Катетер для импедансометрии представляет собой поливиниловую трубку, внутри которой находятся тонкие провода, идущие к паре электродов. Каждая пара таких электродов образует один импедансный измерительный сегмент. При этом переменный ток, который подается в цепь, проходит от одного кольца к другому по дуге вокруг изолятора. При прохождении газового болюса вокруг

измерительного сегмента, импеданс возрастает, а при появлении жидкого снижается. Учитывая, что на катетере находится 6 таких измерительных сегментов, можно получить информацию о местонахождении болюса и направлении его движения. Шесть пар металлических электродов расположены на катетере с промежутком в 2 см, что позволяет регистрировать импеданс на высоте 3, 5, 7, 9, 15 и 17 см от вершины катетера. Показания с каждого канала записываются в память прибора со скоростью 50 в минуту и затем расшифровываются компьютером. Экспериментально разработчиками было установлено, что цилиндрическая форма электрода, а также длина в 4 мм и расстояние между электродами в 2 см позволяет наиболее точно измерять импеданс и снизить долю погрешностей к минимуму (рис. 2.1).

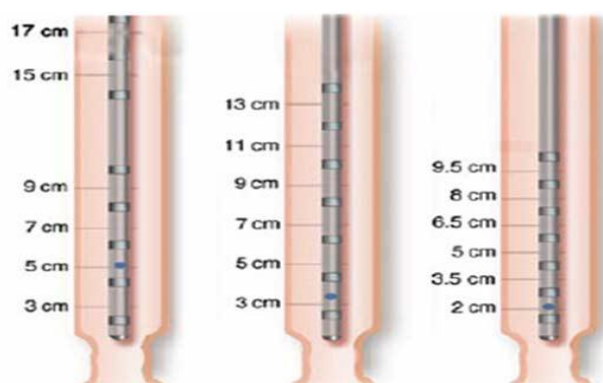


Рис. 2.1. Схематичное изображение катетеров для рН-импедансометрии.

Расположение и количество рН-электродов также может различаться. Обычно зонд имеет два рН-электрода, располагающихся на расстоянии 10 см друг от друга.

Для правильного проведения исследования необходимо установить нижний рН-электрод на расстоянии 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Для этого вместе с аппаратом для рН-импедансометрии используется локатор НПС AirFlow™. Это воздушный инфузор для определения границ НПС посредством регистрации давления во время медленного протягивания зонда из желудка (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Локатор нижнего пищеводного сфинктера AirFlow™

Таким образом, данная технология позволяет всесторонне оценивать гастроэзофагеальный рефлюкс, сопоставляя его с клиническими симптомами. Эпизоды рефлюкса идентифицируются импедансом, основываясь на способности импедансометрии определять любые виды рефлюксов, включая кислотные и некислотные. pH-сенсоры позволяют проводить дифференцировку между кислыми и некислыми рефлюксами. Если эпизод рефлюкса определяется импедансом и при этом pH падает ниже 4, то это эпизод кислого рефлюкса. И наоборот, если показатель pH остается выше 4, то это некислый рефлюкс. Эта технология позволяет получить необходимую информацию для тщательной оценки кислых, некислых рефлюксов и симптомов, не ассоциированных с рефлюксом. Кроме этого, метод позволяет определять газовые и смешанные (жидкость + газ) рефлюксы. При исследовании пациент может сам фиксировать моменты возникновения болей в грудной клетке, изжоги, других симптомов, запрограммированных клиницистом, время начала и окончания приема пищи, положение тела, используя для этого специальные клавиши.

Методика проведения суточной комбинированной pH-импедансометрии

Исследование проводится натощак. В ходе подготовки к проведению исследования производится калибровка зонда путем погружения его поочередно в буферные растворы, имеющие кислую и нейтральную среду. Далее врачом проводится интубация пациента, позиционирование зонда и его фиксация. Для проведения 24-х часовой pH-импедансометрии требуется

проведение зонда через нос, так как пациент должен вести обычный образ жизни (есть, пить, спать и т.д.) С этой целью используются специальные тонкие трансназальные зонды.

Для правильной интерпретации данных рН-импедансометрии пищевода величины рН должны измеряться на 5 см выше НПС. Локализация НПС определяется врачом при помощи локатора НПС посредством регистрации давления во время медленного протягивания зонда из желудка. После установки рН-зонда в нужном положении зонд закрепляется на носу и щеке пациента лейкопластырем. Электрод сравнения наклеивается на грудную клетку пациента в области II межреберья справа.

Проведение суточной рН-импедансометрии с помощью аппарата ZerHr (SandHill Scientific, США) предусматривает заполнение пациентом электронного дневника посредством нажатия определенных клавиш на корпусе регистратора (рис. 2.3).

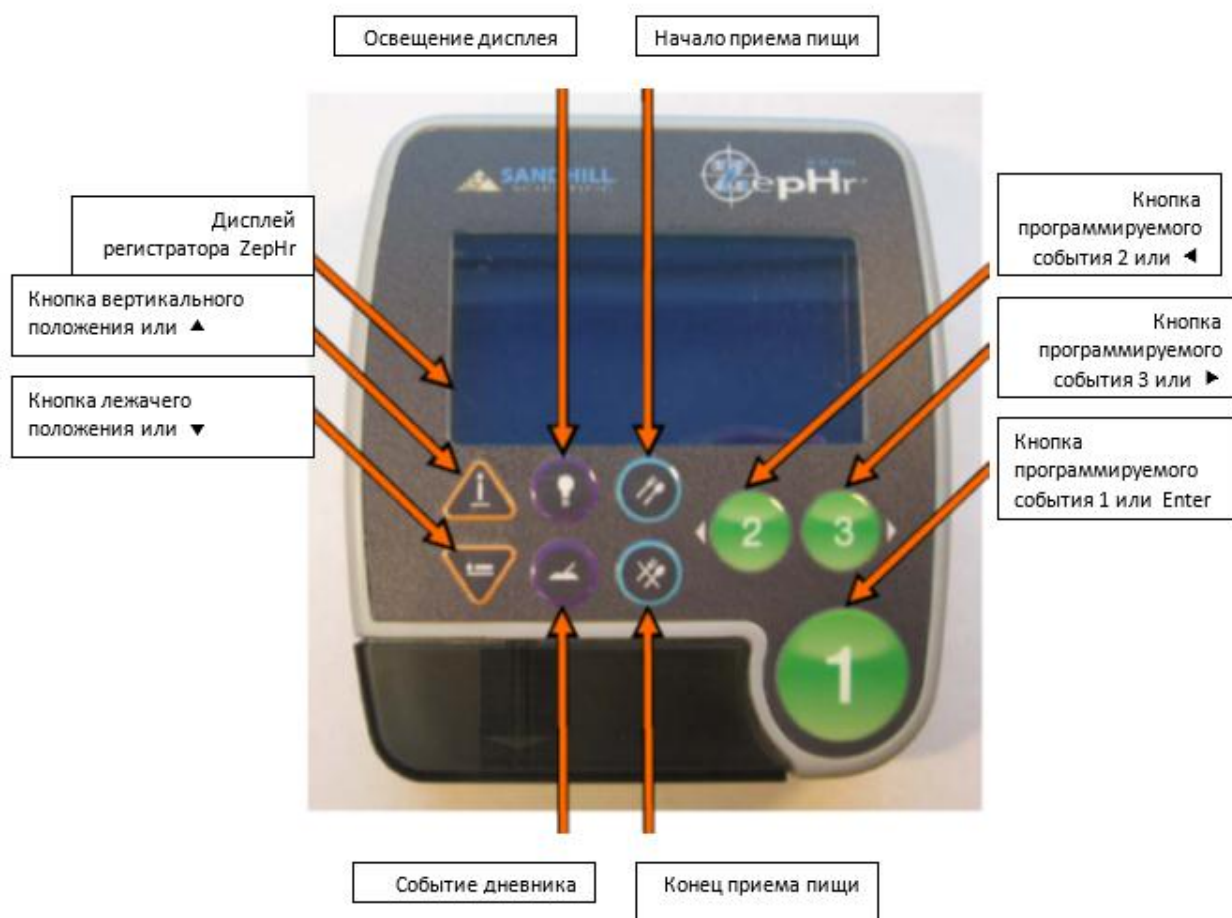


Рис. 2.3. Расположение клавиш на корпусе регистратора.

После проведения исследования врач отсоединяет зонд от аппарата, затем извлекает его из ЖКТ пациента, снимает электрод сравнения с кожи пациента.

Результаты рН-импедансометрии после окончания исследования переносятся в ПК для их дальнейшей обработки и хранения (рис.2.4).

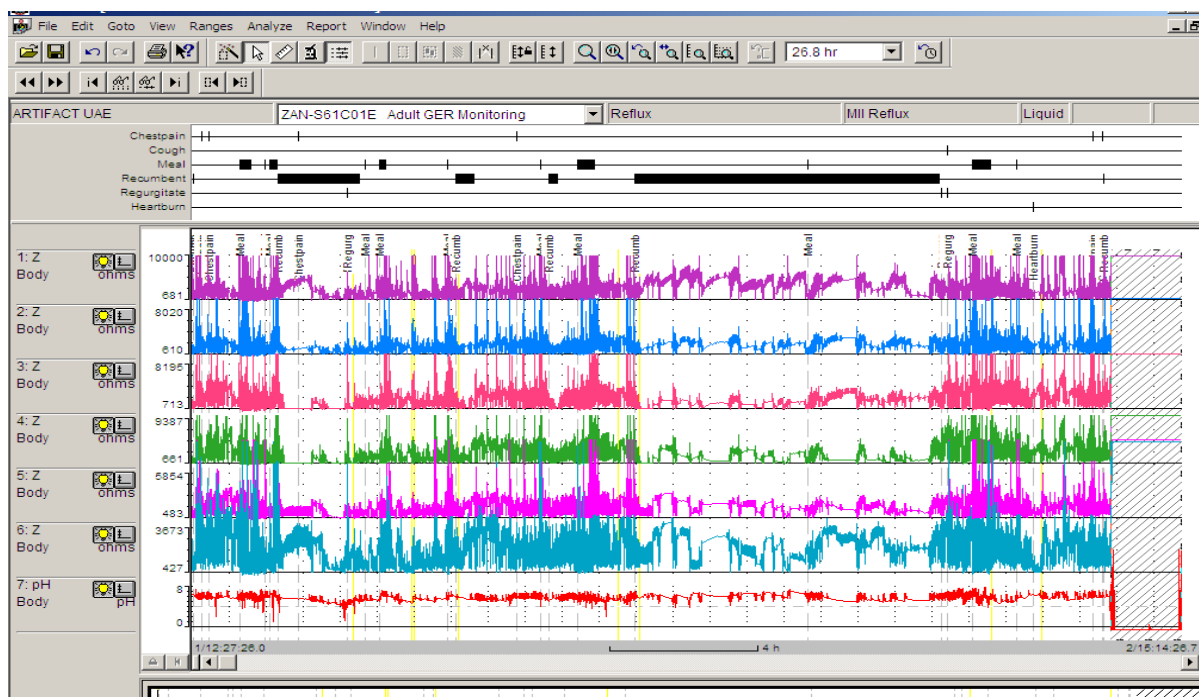


Рис. 2.4. Общий вид рН-импедансограмм и электронного дневника пациента при проведении суточной рН-импедансометрии.

Проводится анализ рН-импедансограмм и расчет количественных и качественных показателей:

1. общее количество рефлюксов за сутки
2. общее время экспозиции кислоты в пищеводе
3. время экспозиции болюса в пищеводе
4. показатель DeMeester
5. подсчет количества кислых, слабокислых и слабощелочных рефлюксов
6. дифференцировка рефлюксов на жидкие, газовые и смешанные
7. количество и характер рефлюксов в положении лежа и стоя
8. количество и характер рефлюксов в постпрандиальном периоде

9. количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода
10. ассоциация с симптомами.

5. Индекс висцеральной чувствительности

Всем больным выполнялось анкетирование по опроснику «Индекс висцеральной чувствительности», который является одним из относительно новых психометрических показателей (Visceral Sensitivity Index (VSI), [19,121,122]. Этот показатель характеризует специфическую тревожность по отношению к гастроэнтерологическим симптомам заболевания.

Опросник представлен 15 вопросами-утверждениями, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта от «совершенно не согласен» (1 балл) до «полностью согласен» (5 баллов). Обработка результатов проводится по алгоритму. В результате тестирования опрошенный получает итоговый балл от 0 (отсутствие тревоги по поводу симптомов заболевания) до 75 (высокая степень тревоги по поводу симптомов заболевания). Ранжирование между крайними значениями теста не разработано. Двумя независимыми специалистами-носителями языка – врачом-гастроэнтерологом и психиатром – опросник был переведен на русский язык. Далее переводы были сопоставлены и согласованы.

Таким образом, по результатам проведенного обследования были сформулированы критерии включения и невключения пациентов в исследование.

2.2. Критерии включения пациентов в исследование

Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет с установленным диагнозом СРК и жалобами на изжогу, ощущение кома в горле, боль и/или дискомфорт в грудной клетке (некоронарогенная боль). Также критерием

включения являлось наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

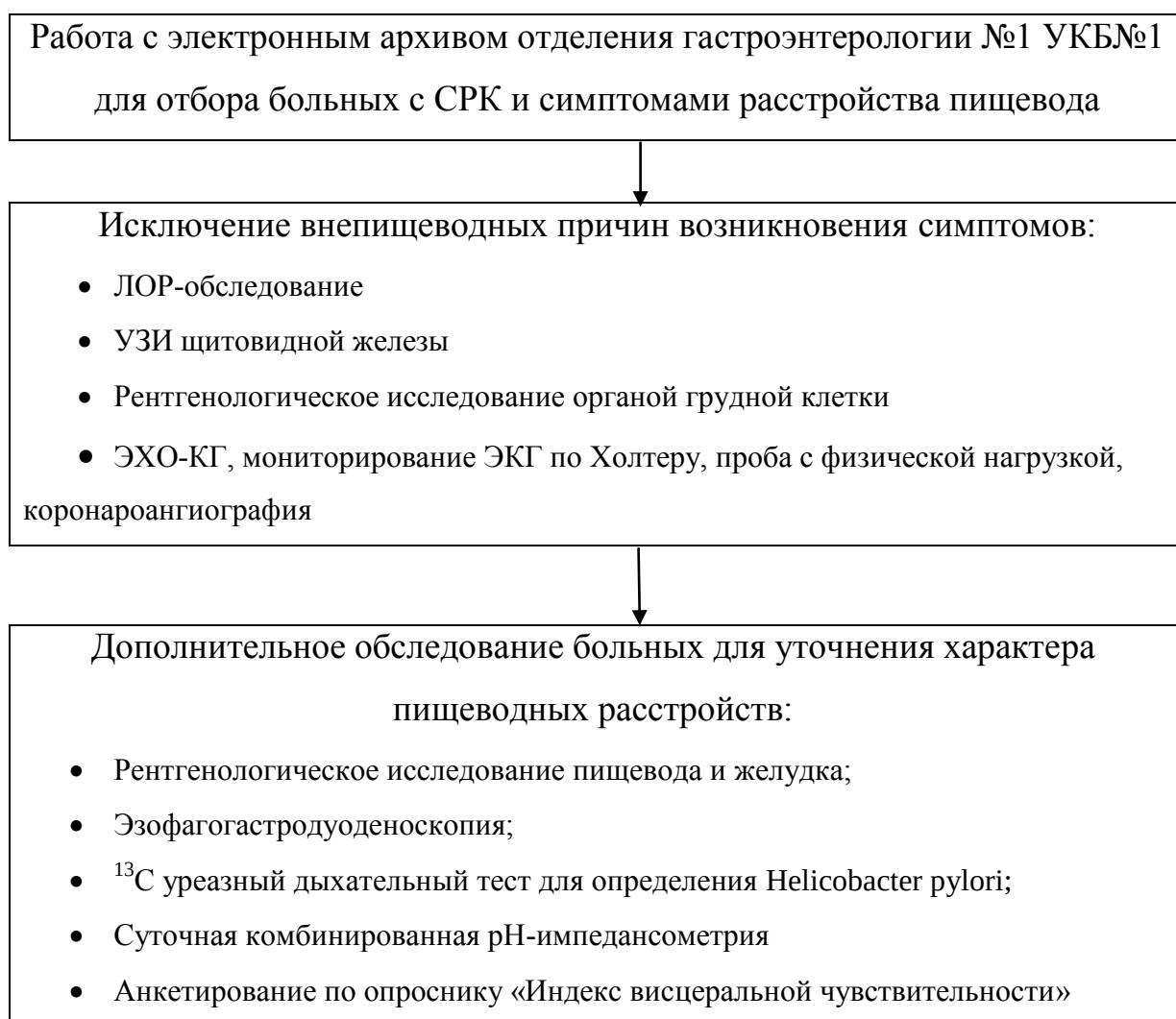
2.3. Критерии невключения пациентов в исследование

1. Органические заболевания пищевода (исключая ГЭРБ):
 - ахалазия кардии, кардиоспазм
 - эзофагиты: эозинофильный, лекарственный, вирусный, кандидозный,
 - дивертикулы пищевода,
 - ожоги (в том числе химические), стриктуры и травматические повреждения пищевода,
 - рак пищевода,
2. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, рак желудка;
3. Тяжелые сопутствующие заболевания: декомпенсированный сахарный диабет, сердечно-легочная недостаточность, аневризма аорты, онкологические заболевания, тяжелые нарушения свертываемости крови;
4. Образования носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы;
5. Психические расстройства и недееспособность;
6. Алкоголизм, наркомания, токсикомания;
7. Беременность, кормление грудью.

2.4. Этические аспекты

Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. У всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследования.

2.5. Дизайн исследования



2.6. Материалы

В исследование включены 102 больных с СРК (из них женщин – 55, мужчин – 47, средний возраст $40,8 \pm 12,2$ лет), имеющие симптомы расстройства пищевода. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных по полу и возрастным группам

Возраст	18-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-55 лет
Мужчины, n (%)	7 (6,9%)	7 (6,9%)	9 (8,8%)	15 (14,7%)	9 (8,8%)
Женщины, n (%)	4 (3,9%)	6 (5,9%)	9 (8,8%)	18 (17,6%)	18 (17,7%)

Как следует из табл. 2.1, отмечалось некоторое преобладание молодых мужчин и женщин старшего возраста.

Распределение пациентов в зависимости от клинического варианта течения СРК представлено в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Клинические варианты течения СРК по РК III (2006 г)

Клинический вариант течения СРК	Всего		Мужчины		Женщины	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
СРК-Д	38	37,3%	17	16,7%	21	20,6%
СРК-З	20	19,6%	2	2,0%	18	17,6%
СРК-СМ	44	43,1%	24	23,5%	20	19,6%

Кроме симптомов расстройства пищевода, у больных СРК отмечались также негастроэнтерологические ассоциированные симптомы, самыми частыми среди которых были: фибромиалгия, синдром хронической усталости, гиперактивный мочевой пузырь и сексуальная дисфункция. Частота встречаемости этих ассоциированных симптомов представлена в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Частота встречаемости ассоциированных симптомов у больных с СРК и пищеводными расстройствами

Ассоциированные симптомы	Мужчины		Женщины	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
Фибромиалгия	41	40,2%	56	54,9%
Синдром хронической усталости	35	34,3%	49	48,0%
Гиперактивный мочевой пузырь	7	6,9%	11	10,8%
Сексуальная дисфункция	3	2,9%	20	19,6%

При этом расстройства пищевода у больных, включенных в исследование, были представлены изжогой (иногда в сочетании с отрыжкой), ощущением кома в горле и некардиальной болью в грудной клетке.

Из 102 больных СРК, имеющих симптомы расстройства пищевода, изжога отмечалась у 56 больных (55%), изжога в сочетании с отрыжкой – у 24 (23,5%), ощущение кома в горле – у 12 больных (11,7%) и боль в грудной клетке – у 10 больных (9,8%).

Была изучена частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* у больных с СРК и пищеводными симптомами, она составила 47,1% (48 больных). Распределение этих больных по степени обсемененности слизистой *H.pylori* представлено в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Степень обсемененности слизистой желудка *H.pylori* у больных с СРК, имеющих пищеводные расстройства

Степень обсемененности слизистой	Мужчины		Женщины	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
Отсутствует (соответствует $\delta > 3,5\%$)	25	24,5%	29	28,4%
Слабая (соответствует δ от 3,5% до 5%)	6	5,9%	5	4,9%
Средняя (соответствует δ от 5,1% до 20%)	16	15,7%	12	11,8%
Сильная (соответствует $\delta > 20,1\%$)	5	4,9%	4	3,9%

Как следует из табл. 2.4, у больных с СРК и пищеводными расстройствами существенно преобладала средняя степень обсемененности слизистой желудка *H.pylori*.

Для изучения индекса висцеральной чувствительности и сравнительного анализа этого показателя в группе больных с СРК и пищеводными симптомами (102 больных) и в группе больных с СРК без пищеводных симптомов, была введена группа контроля. Группу контроля составили 50 человек с

верифицированным диагнозом СРК, однако не имеющие пищеводных жалоб. В группу вошли 25 мужчин и 25 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $34,5 \pm 7,2$ года).

2.7. Обработка полученных результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью Excel 2016 и пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Для исследования значимости различий в распределении признака в группах использовались хи-квадрат Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера (ТКФ), результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости различий признаков в разных группах проводился однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA).

Сходство выборочных распределений признаков с нормальным определялось с помощью критериев Лиллиефорса и Шапиро-Вилка.

Для сравнения между собой суммы рангов в двух группах использовался критерий Манна-Уитни (U), а в трех группах – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (H). Показатели вероятности случайного различия между группами вычислены с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений.

Степень монотонной связи между признаками оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана R(S).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Симптомы расстройства пищевода у 102 больных с СРК были представлены изжогой у 56 (55%), изжогой в сочетании с отрыжкой – у 24 (23,5%), ощущением кома в горле – у 12 (11,7%) и болью в грудной клетке – у 10 больных (9,8%) (рис. 3.1).

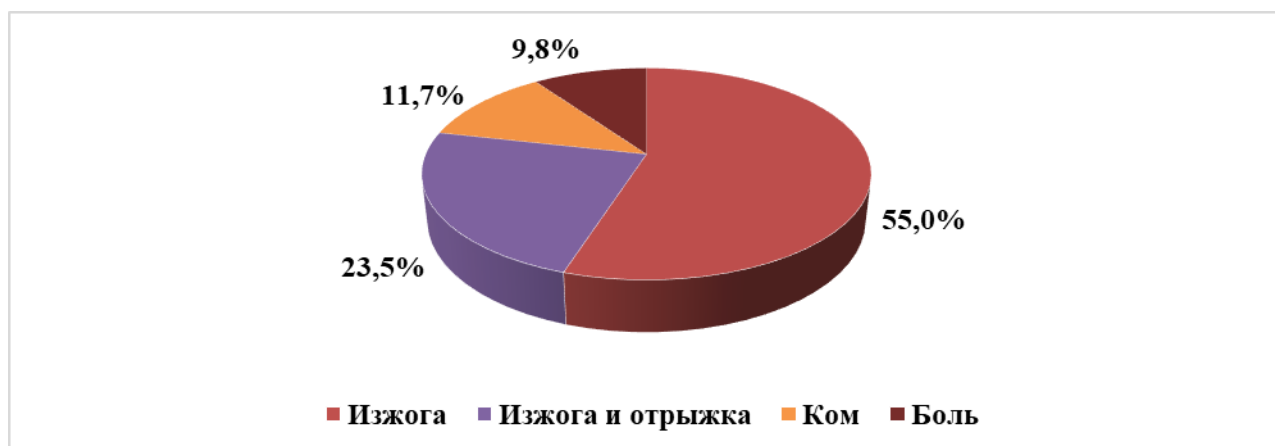


Рис. 3.1. Распределение пищеводных симптомов у больных с СРК.

При пищеводных жалобах у больных с СРК на первом этапе диагностики проводилось рентгенологическое и эндоскопическое исследования, результаты которых представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Результаты рентгено-эндоскопического обследования у больных с СРК и пищеводными симптомами

Результаты обследования	Количество больных	
	Абс. кол-во больных	%
Всего больных	102	100%
Патологии не выявлено	81	79,4%
Наличие воспалительных изменений	21	20,6%
Эзофагит 1 степени	7	6,9%
Эзофагит 2 степени	10	9,8%
Эзофагит 3 степени	4	3,9%

3.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

В ходе рентгено-эндоскопического обследования у 21 больного (20,6%) выявлен эзофагит 1-3 степени по Савари-Миллеру, что позволило диагностировать у них ГЭРБ.

Клиническая картина в этой группе была представлена: изжогой у 9 (42,9%) больных, изжогой и отрыжкой – у 9 (42,9%), болью в грудной клетке, предположительно пищевого происхождения, – у 3 (14,2%) больных.

Всем больным этой группы была выполнена суточная комбинированная рН-импедансометрия, при которой по группе в целом отмечено существенное повышение уровня экспозиции кислоты в пищеводе (коэффициент DeMeester) ($p < 0,01$), преобладание кислых и слабокислых рефлюксов жидкостного и газовой-жидкостного характера, возникающих в положении стоя.

Однако обращала на себя внимание неоднородность этой группы больных. Так, у 7 больных с ГЭРБ коэффициент DeMeester оказался нормальным. Это позволило выделить в группе больных с ГЭРБ две подгруппы, за основу разделения был принят коэффициент DeMeester. Средние значения этого коэффициента в двух подгруппах показаны на рис. 3.2.

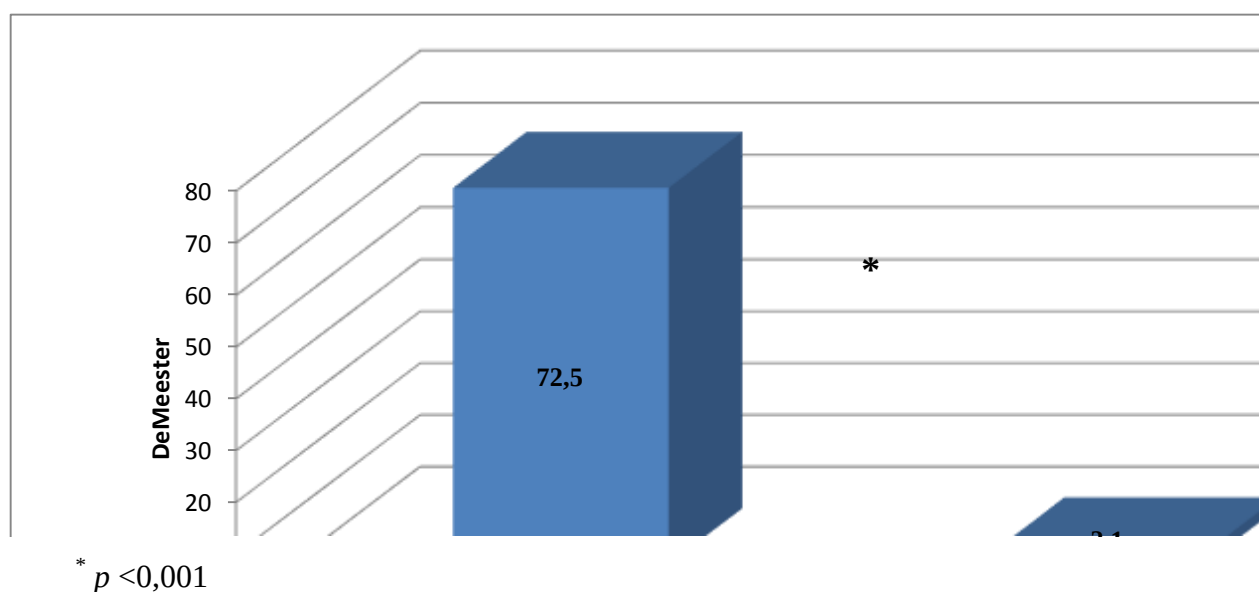


Рис. 3.2. Значения коэффициента DeMeester в двух подгруппах больных с ГЭРБ.

На рис. 3.2 видно, что среднее значение показателя DeMeester статистически значимо различалось в двух подгруппах больных с ГЭРБ ($p < 0,001$). Так, в группе с повышенным показателем DeMeester оно составило 72,5, тогда как в группе с нормальным уровнем DeMeester среднее значение его равнялось 2,1.

При проведении рН-импедансометрии в подгруппе больных с ГЭРБ с нормальными значениями показателя DeMeester были отмечены некоторые особенности качественных и количественных характеристик рефлюксов. Так, обращал на себя внимание не только низкий уровень экспозиции кислоты в пищеводе, но и существенное преобладание слабокислых и слабощелочных рефлюксов над кислыми, а также значительное преобладание рефлюксов, возникших в положении стоя.

Полученные данные позволяют предположить, что по сравнению с классической ГЭРБ, ГЭРБ при СРК имеет свои особенности. Учитывая, что у 7 больных клиническая картина не соответствовала данным рН-импедансометрии, в частности, изжога возникала у них при низких значениях показателя DeMeester, мы предположили наличие у этих больных перекреста ГЭРБ с ФРП.

Далее для всей группы больных с ГЭРБ (21 больной) был рассчитан индекс ассоциации симптомов и рефлюксов, позволивший уточнить характер функциональных расстройств у больных с нормальным уровнем экспозиции кислоты в пищеводе. Результаты расчетов представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Перекрест ГЭРБ с ФРП

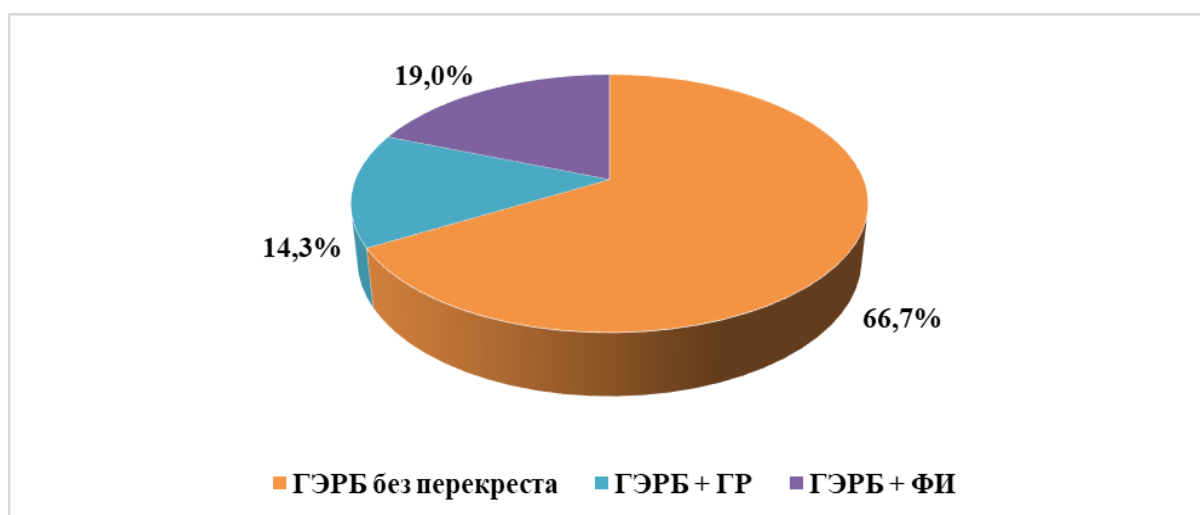
Показатели	ГЭРБ без перекреста n=14	ГЭРБ + ГР n=3	ГЭРБ + ФИ n=4
Эзофагит	+	+	+
DeMeester	48,9±63,3	2,0±1,6	1,9±2,4
Индекс ассоциации симптомов и рефлюксов	0,96±0,08 (положительный)	0,99±0,02 (положительный)	0,40±0,47 (отрицательный)

Таким образом, ГЭРБ без перекреста отмечалась у 14 больных. Для нее характерны, помимо эзофагита, повышенная экспозиция кислоты в пищеводе и положительный индекс ассоциации симптомов и рефлюксов.

Перекрест ГЭРБ с гиперчувствительностью к рефлюксам выявлен у 3-х больных. Так, у них наряду с эзофагитом и низким уровнем экспозиции кислоты в пищеводе индексы ассоциации симптомов и рефлюксов оказались равными 100%, 97% и 100% соответственно, то есть положительными (связь считается положительной при величине этого индекса от 95% и выше). Пищеводные симптомы были представлены у них: изжогой – у 2 больных и болью в грудной клетке, предположительно пищеводного происхождения, – у 1 больного. Согласно критериям Римского консенсуса IV, доказанная триггерная роль рефлюксов в возникновении симптомов, несмотря на нормальный уровень экспозиции кислоты в пищеводе, расценивается как гиперчувствительность к рефлюксам. Поэтому, у этих больных был диагностирован перекрест ГЭРБ с таким функциональным расстройством пищевода, как гиперчувствительность к рефлюксам.

Перекрест ГЭРБ с функциональной изжогой выявлен у 4 больных. При наличии жалоб на изжогу и эзофагита по данным ЭГДС, у этих пациентов отмечался низкий уровень экспозиции кислоты в пищеводе и отрицательный индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги (76%, 0%, 85% и 0% соответственно). Согласно критериям Римского консенсуса IV, это состояние расценивается как функциональная изжога. То есть, у этой группы больных был диагностирован перекрест ГЭРБ с функциональной изжогой.

Таким образом, данные суточной рН-импедансометрии и расчет индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов позволили выявить у больных с СРК перекрест ГЭРБ с ФРП в 33,3% случаев (рис. 3.3).



ГР – гиперчувствительность к рефлюксам, ФИ – функциональная изжога

Рис. 3.3. Сочетание ГЭРБ с ФРП у больных с СРК.

3.2. Неэрозивная рефлюксная болезнь

У 81 больного в ходе эндоскопического и рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ патологии выявлено не было.

Пищеводные симптомы в этой группе были представлены: у 14 – изжогой, у 4 – изжогой и отрыжкой и у 1 больного – болью в грудной клетке.

При проведении суточной комбинированной рН-импедансометрии в этой группе у 19 больных уровень экспозиции кислоты в пищеводе оказался повышенным, а также отмечалось существенное повышение показателей самого длительного эпизода заброса кислого содержимого в пищевод и общего количества рефлюксов. Значительно преобладали кислые рефлюксы жидкостного и газовой-жидкостного характера, возникшие в положении стоя. На основании полученных данных у этой группы больных была диагностирована эндоскопически негативная форма ГЭРБ – НЭРБ.

Результаты рН-импедансометрии в группах ГЭРБ и НЭРБ представлены в табл. 3.3. Необходимо пояснить, что из-за асимметричной формы распределения признака в группах (с вытянутым правым «хвостом») среднее значение признака в качестве меры положения центра распределения было малоприспособно. Поэтому при проведении анализа мы пользовались сравнением

медиан распределений (а не средних значений). Для сравнения результатов рН-импедансометрии в группах больных с ГЭРБ и НЭРБ, когда более важным было не точное знание средних значений и границ их случайного варьирования, а знание положения основной массы больных, мы воспользовались непараметрическими (ранговыми) методами статистики, где сравниваются между собой суммы рангов (номеров наблюдений в порядке возрастания) в двух группах. Для этого мы использовали критерий Манна-Уитни (U). Результаты сравнения показывают, с какой вероятностью различие медиан распределений может быть объяснено воздействием случайных причин (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Результаты рН-импедансометрии в группах ГЭРБ и НЭРБ

Показатели		Медианы		p(U)
		ГЭРБ	НЭРБ	
Количество рефлюксов в сутки		68,00	79,00	0,662
DeMeester		30,95	24,50	0,282
Самый длительный эпизод заброса кислого содержимого в пищевод, мин		36,20	13,90	0,101
Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода		38,00	35,00	0,870
Количество рефлюксов в постпрандиальном периоде, %		76,85	79,00	0,743
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от рН рефлюктата	Кислые	64,50	64,00	0,870
	Слабокислые	7,00	11,00	0,166
	Слабощелочные	0,00	0,00	0,084
Количество рефлюксов в сутки в зависимости от положения тела	Стоя	57,00	61,00	0,841
	Лежа	14,50	11,00	0,898

U – критерий Манна-Уитни

Как следует из табл. 3.3, медианы значений всех показателей в группах ГЭРБ и НЭРБ статистически значимо не различались.

Далее для всей группы НЭРБ был рассчитан индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов, результаты расчета представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Результаты расчета индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов в группе больных с НЭРБ

	Изжога n=14	Изжога + отрыжка n=4	Боль в грудной клетке n=1
DeMeester	26,9±15,8	67,5±57,9	30,4
Индекс ассоциации симптомов и рефлюксов	Положительный	<i>Изжога</i> n=3 – положительный n=1 – отрицательный <i>Отрыжка</i> n=4 – положительный	Положительный

Как следует из табл. 3.4, у 14 больных с изжогой и 1 больного с болью в грудной клетке индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов оказался положительным. Это подтверждает наличие у них такого заболевания, как НЭРБ. В подгруппе больных с изжогой и отрыжкой были выявлены некоторые особенности. Так, индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги у трех больных был положительным, а у одного больного оказался равным 52%, то есть отрицательным. Парадоксально, что ощущение изжоги у него возникало в большей части случаев при отсутствии рефлюксов. Такое сочетание повышенного показателя DeMeester с отрицательным индексом возможной ассоциации симптомов и рефлюксов позволяет нам предположить наличие у этого больного перекреста НЭРБ с функциональной изжогой.

У 62 больных по данным проведенного комплексного обследования патологии выявлено не было.

Пищеводные симптомы были у них представлены: изжогой – у 33 больных, изжогой с отрыжкой – у 11, комом в горле – у 12 и болью в грудной клетке – у 6 больных.

Мы предполагали у этой группы больных наличие функциональных расстройств пищевода, однако при расчете индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов были выявлены следующие факты (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Результаты расчета индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов в группе с отсутствием патологических рефлюксов

	Положительный индекс	Отрицательный индекс
Изжога, n=33	n=12	n=21
Изжога + отрыжка, n=11	<i>Изжога</i> n=2 <i>Отрыжка</i> n=11	<i>Изжога</i> n=9 <i>Отрыжка</i> n=0
Ком в горле, n=12	n=3 → НЭРБ	n=9
Боль в грудной клетке, n=6	n=5 → НЭРБ	n=1

Так, в группе из 62 больных с нормальным показателем DeMeester индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов оказался положительным у 22 больных (у 14 с изжогой, 3-х с комом в горле и у 5-ти с болью в грудной клетке). То есть, такие симптомы как изжога, ком в горле и боль в грудной клетке возникали у них в момент рефлюкса. Примечательно, что у 3-х больных с комом в горле и 5-ти больных с болью в грудной клетке такое расстройство пищевода рассматривается как НЭРБ. У 14 больных с изжогой и положительным индексом возможной ассоциации симптомов и рефлюксов состояние также может трактоваться как НЭРБ. Однако, в соответствии с РК IV, изжога у этой категории больных провоцируется физиологическими рефлюксами, поэтому данное расстройство должно рассматриваться в рамках ФРП как гиперчувствительность к рефлюксам.

Таким образом, группу НЭРБ составили 27 (26,5%) больных, у 19 из которых отмечен повышенный уровень экспозиции кислоты в пищеводе, а у 8 больных диагноз установлен на основании положительного индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов.

Клиническая картина в группе НЭРБ была представлена: у 14 (51,9%) больных – изжогой, у 4 (14,8%) – изжогой и отрыжкой, у 6 (22,2%) – болью в грудной клетке и у 3 (11,1%) больных – комом в горле (рис. 3.4).

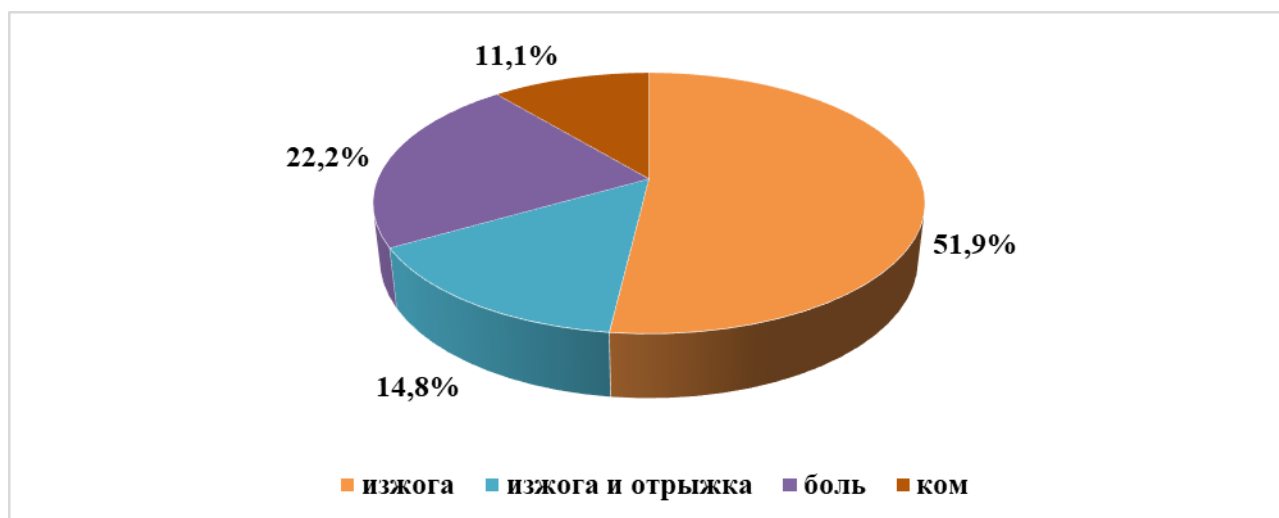


Рис. 3.4. Клинические проявления НЭРБ у больных с СРК.

Таким образом, по нашим данным особенностью НЭРБ у больных с СРК является то, что в 33,3% случаев она проявляется не изжогой, а комом в горле или болью в грудной клетке.

3.3. Функциональные расстройства пищевода

У остальных 54 больных (52,9%), у которых по данным проведенного комплексного обследования патологии выявлено не было, констатировано наличие ФРП. Для подтверждения диагноза всем больным в этой группе была выполнена манометрия пищевода, при которой больших расстройств моторики выявлено не было.

Клиническая картина в этой группе была представлена: у 33 больных – изжогой, у 11 – изжогой и отрыжкой, у 9 – комом в горле, и у 1 больного – болью в грудной клетке.

При выполнении рН-импедансометрии в этой группе больных уровень экспозиции кислоты в пищеводе, а также все количественные и качественные характеристики рефлюксов не выходили за пределы нормальных значений. Обращало на себя внимание лишь некоторое преобладание слабокислых рефлюксов над кислыми (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Сравнение результатов рН-импедансометрии в группах ГЭРБ, НЭРБ и ФРП

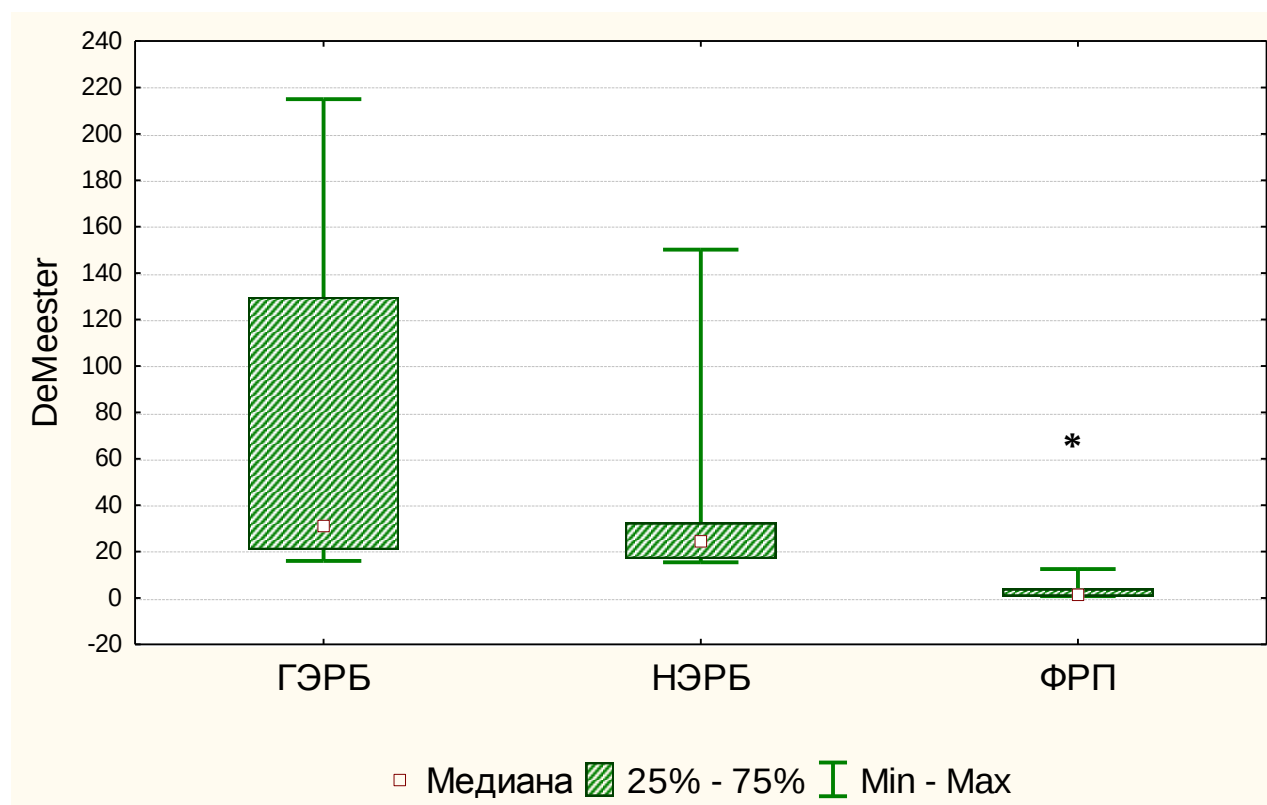
Показатели		Медианы			р(Н)	
		ГЭРБ	НЭРБ	ФРП	ГЭРБ -ФРП	НЭРБ -ФРП
Кол-во рефлюксов в сутки		68,00	79,00	30,0	<0,001	<0,001
DeMeester		30,95	24,50	1,6	<0,001	<0,001
Самый длительный эпизод заброса кислого содержимого в пищевод, мин		36,20	13,90	1,5	<0,001	<0,001
Кол-во рефлюксов, достигших верхней трети пищевода		38,00	35,00	9,0	<0,001	<0,001
Кол-во рефлюксов в постпрандиальном периоде, %		76,85	79,00	77,8	1,000	1,000
Кол-во рефлюксов в сутки в зависим. от рН рефлюктата	Кислые	64,50	64,00	11,5	<0,001	<0,001
	Слабо-кислые	7,00	11,00	13,5	0,367	1,000
	Слабо-щелочные	0,00	0,00	0,0	1,000	1,000
Кол-во рефлюксов в сутки в зависим. от положения тела	Стоя	57,00	61,00	25,0	0,001	<0,001
	Лежа	14,50	11,00	4,0	0,024	0,004

Н – критерий Краскела-Уоллиса

Для сравнения результатов рН-импедансометрии в группах больных с ГЭРБ, НЭРБ и ФРП мы воспользовались ранговым дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса. Показатели вероятности случайного различия между группами вычислены с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений (табл. 3.6).

Как следует из табл. 3.6, данные рН-импедансометрии в группе ФРП существенно отличались от данных, полученных в группах больных с ГЭРБ и НЭРБ. Так, показатели экспозиции кислоты в пищеводе, общее количество рефлюксов, а также количество кислых рефлюксов и рефлюксов, достигших верхней трети пищевода, были значительно выше в группах ГЭРБ и НЭРБ, чем в ФРП ($p < 0,001$).

На рис. 3.5 представлены медианы распределения значений показателя DeMeester в группах ГЭРБ, НЭРБ и ФРП в интерквартильном интервале от 25% до 75%.

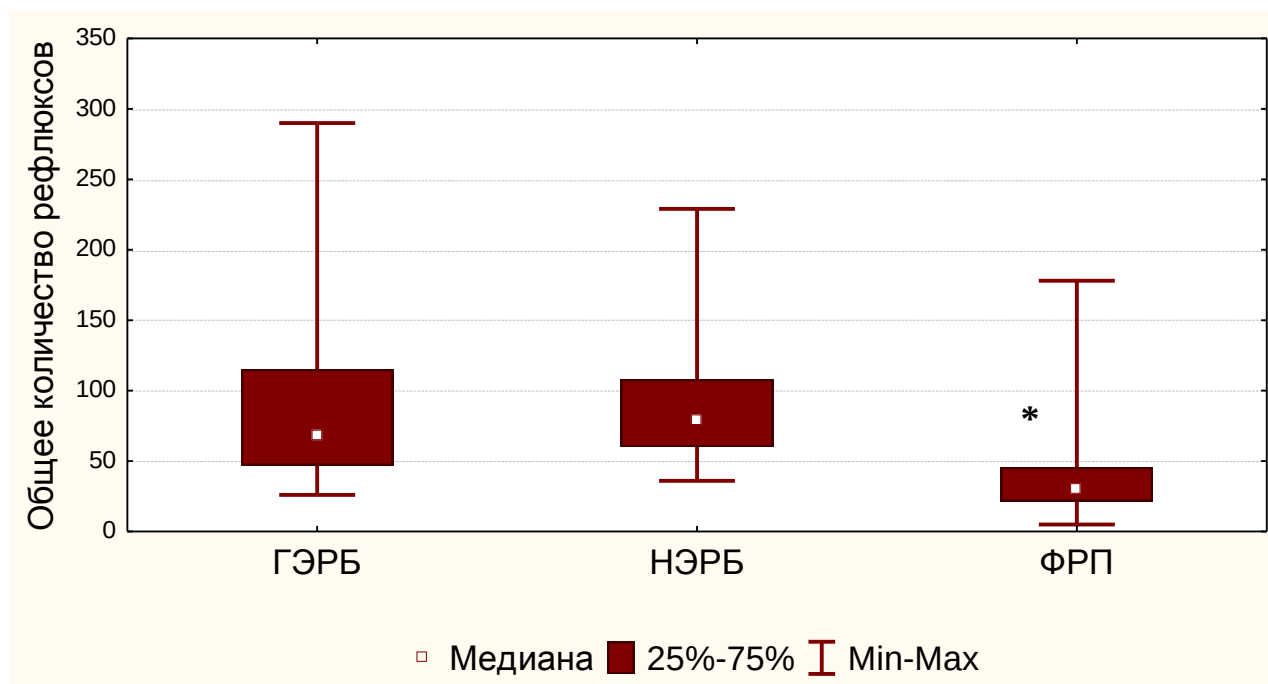


* $p < 0,001$

Рис. 3.5. Показатель DeMeester в группах ГЭРБ, НЭРБ и ФРП.

Как следует из данных рис. 3.5, медианы распределения значений DeMeester в группе ФРП были статистически значимо ниже, чем в группах ГЭРБ и НЭРБ.

На рис. 3.6 представлено общее количество рефлюксов в группах ГЭРБ, НЭРБ и ФРП.



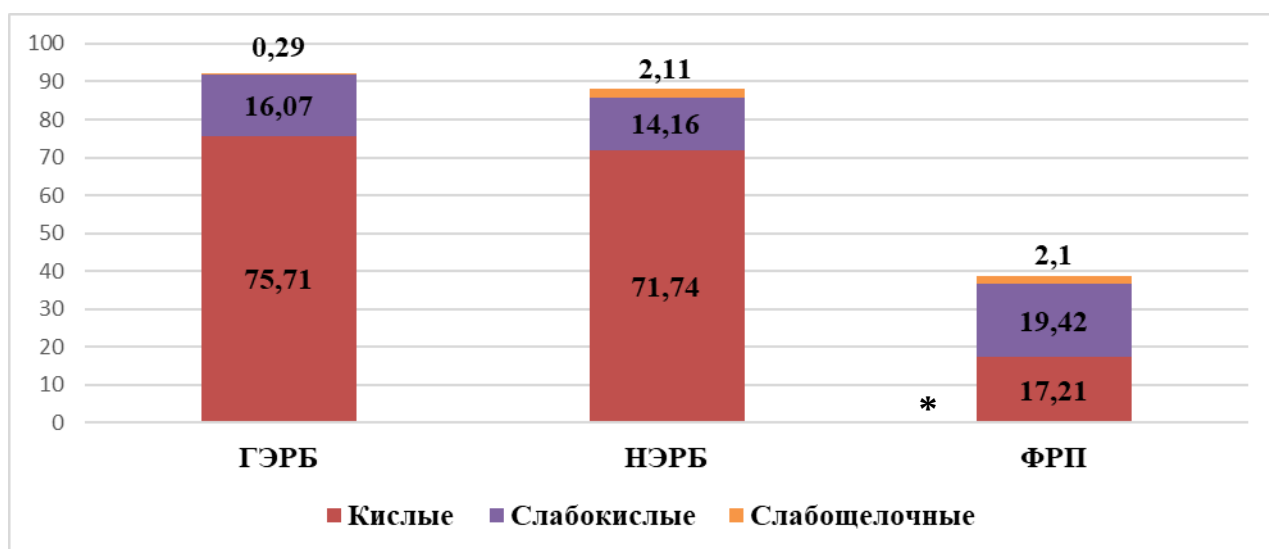
* $p < 0,001$

Рис. 3.6. Общее количество рефлюксов в разных группах.

Как следует из данных рис. 3.6, медианы распределения значений общего количества рефлюксов в группе ФРП были статистически значимо ниже, чем в группах ГЭРБ и НЭРБ.

Характерно, что только количество слабокислых рефлюксов было выше в группе ФРП, однако это различие не достигало статистической значимости ($p = 0,367$ при сравнении групп ГЭРБ и ФРП и $p = 1,000$ при сравнении НЭРБ и ФРП) (см. табл. 3.6).

Соотношение средних значений количества рефлюксов в зависимости от pH рефлюктата в каждой из групп представлено на рис. 3.7.



* $p < 0,001$

Рис. 3.7. Соотношение разных видов рефлюксов в группах ГЭРБ, НЭРБ и ФРП.

Как следует из рис. 3.7, количество кислых рефлюксов в группе ФРП статистически значимо ниже, чем в группах ГЭРБ и НЭРБ. Количество слабокислых рефлюксов в группе ФРП оказалось выше, чем в группах ГЭРБ и НЭРБ, однако это различие не достигало статистической значимости.

При расчете индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов, как уже было сказано выше, у 14 он оказался положительным и у 40 – отрицательным (см. табл. 3.5).

У 14 больных с изжогой и положительным индексом возможной ассоциации симптомов и рефлюксов в соответствии с РК IV диагностировано такое ФРП, как гиперчувствительность к рефлюксам.

У 40 больных с отрицательным индексом возможной ассоциации симптомов и рефлюксов клиническая картина была представлена: у 28 больных – изжогой, у 2 – изжогой в сочетании с отрыжкой, у 9 – комом в горле и у 1 – болью в грудной клетке.

Изжога и отрыжка. У 30 больных с изжогой индекс ассоциации симптомов и рефлюксов оказался отрицательным. У этой группы диагностирована функциональная изжога.

Необходимо отметить, что индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для отрыжки не имеет диагностического значения при постановке диагноза «чрезмерная супрагастральная отрыжка» и «чрезмерная желудочная отрыжка», составляющих подгруппу функциональных гастроудоденальных расстройств. В соответствии с Римским консенсусом IV критерием для постановки диагноза служит беспокоящая больного отрыжка (нарушающая его нормальную жизнедеятельность), которая возникает чаще, чем 3 дня в неделю. Выполнение рН-импедансометрии позволяет отдифференцировать супрагастральную отрыжку от желудочной на основании механизма ее возникновения.

Так, при желудочной отрыжке воздух выходит из желудка в момент расслабления НПС. При этом на импедансограммах мы видим появление газового рефлюкса, идущего в ретроградном направлении от шестого (нижнего) канала к первому (верхнему) (рис. 3.8).

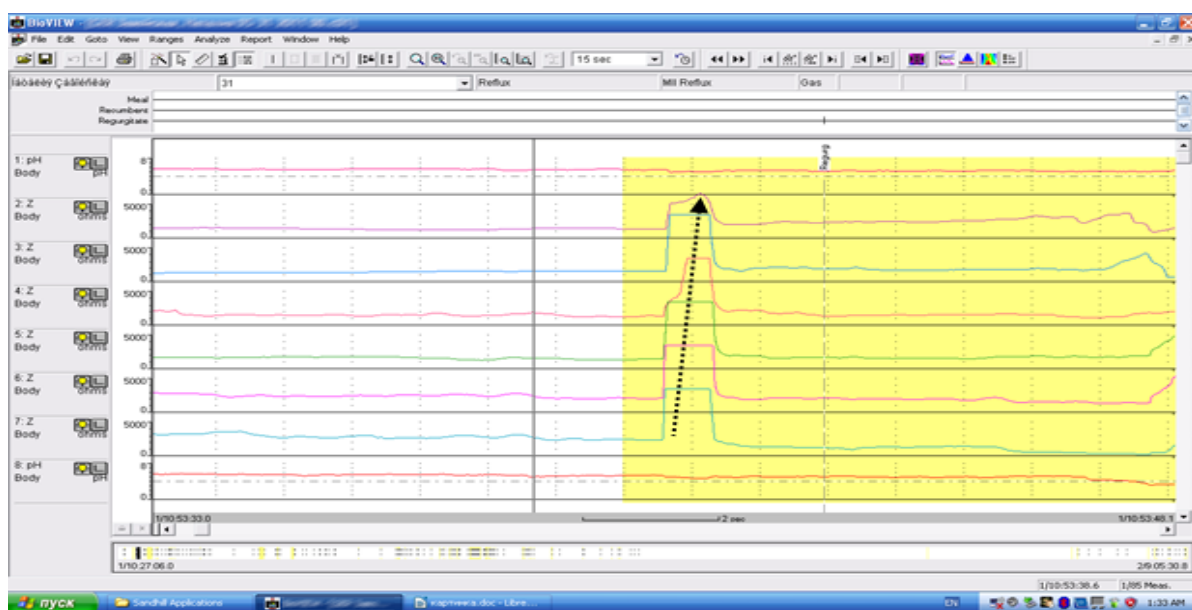


Рис. 3.8. Желудочная отрыжка.

При супрагастральной отрыжке воздух попадает в пищевод через ротоглотку и затем сразу эвакуируется из него через ротовую полость. На импедансограммах это отражается в виде воздушного болюса,двигающегося от верхнего канала в антеградном направлении, однако не достигающего нижнего канала, а затем его немедленное движение в обратном направлении к верхнему каналу и выход в ротовую полость (рис. 3.9).

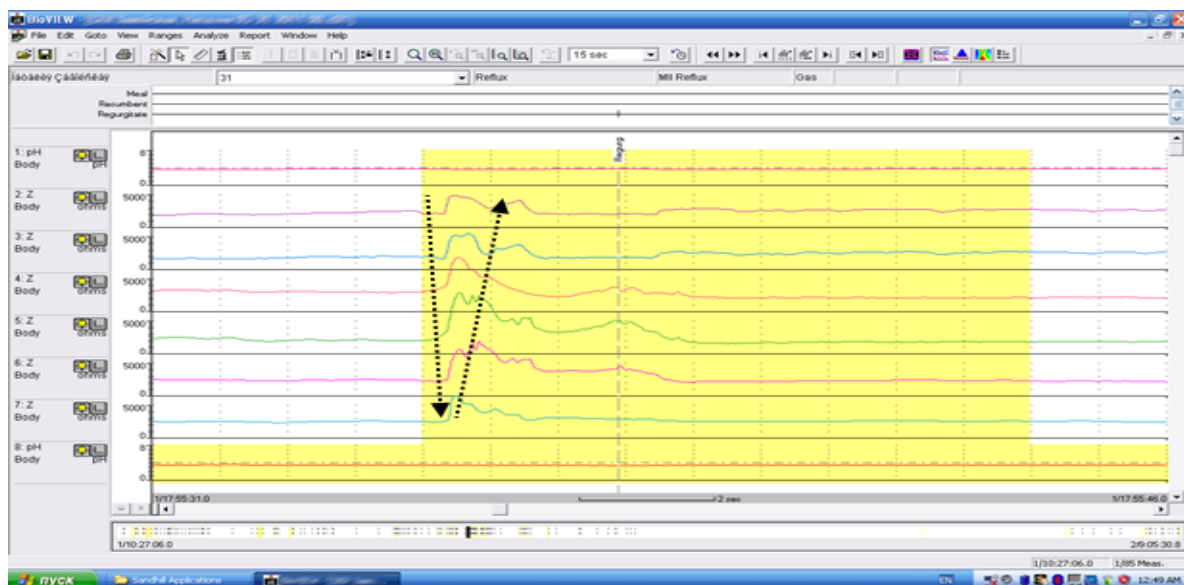


Рис. 3.9. Супрагастральная отрыжка.

Таким образом, в нашей работе на основании механизма возникновения мы диагностировали чрезмерную желудочную отрыжку у 8 (7,8%) больных и чрезмерную супрагастральную отрыжку – у 16 (15,7%).

Ком. У 9 больных индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для симптома «ком» был отрицательным. Таким образом, можно говорить о наличии у этой группы больных такого функционального расстройства пищевода, как «ком в горле».

Функциональная боль в грудной клетке. У 1 больного индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для симптома боли оказался отрицательным. Таким образом, у него диагностировано такое расстройство пищевода, как функциональная боль в грудной клетке.

Итак, по результатам нашего исследования у больных с СРК ФРП были представлены в 29,4% случаев функциональной изжогой, в 13,7% – гиперчувствительностью к рефлюксам, в 8,8% – комом в горле и в 0,98% – функциональной грудной болью (рис 3.10).

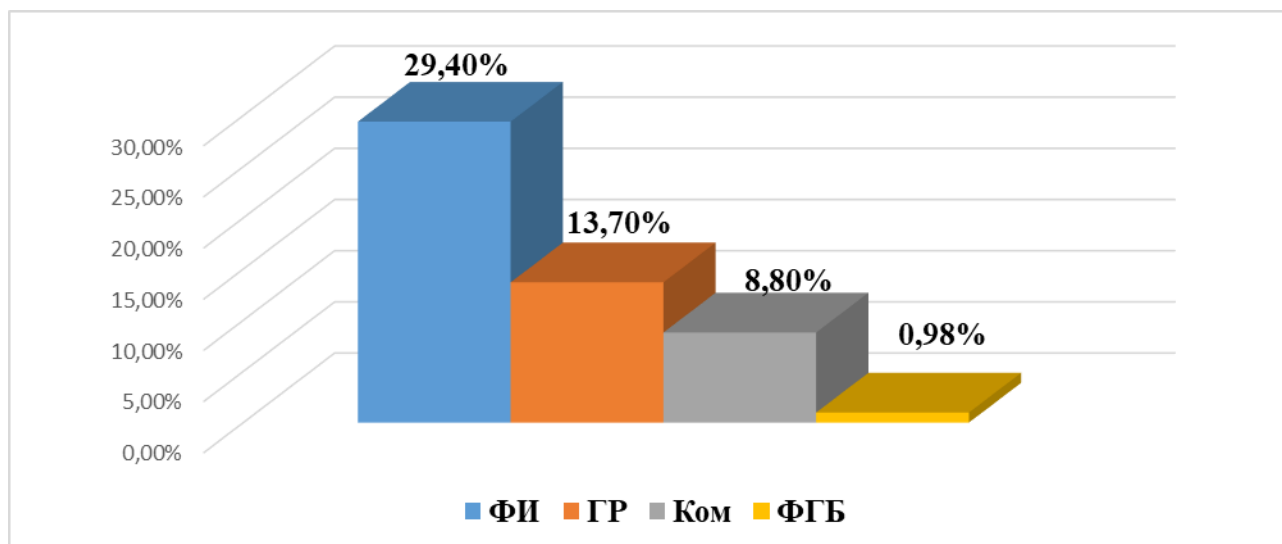


Рис. 3.10. ФРП у больных с СРК:

ФИ – функциональная изжога, ГР – гиперчувствительность к рефлюксам, Ком – ком в горле, ФГБ – функциональная грудная боль.

Таким образом, проведенное комплексное обследование, включающее рентгенологический и эндоскопический методы, а также суточную комбинированную рН-импедансометрию, выявило, что коморбидные пищеводные расстройства у больных с СРК представлены следующими формами (рис. 3.11).

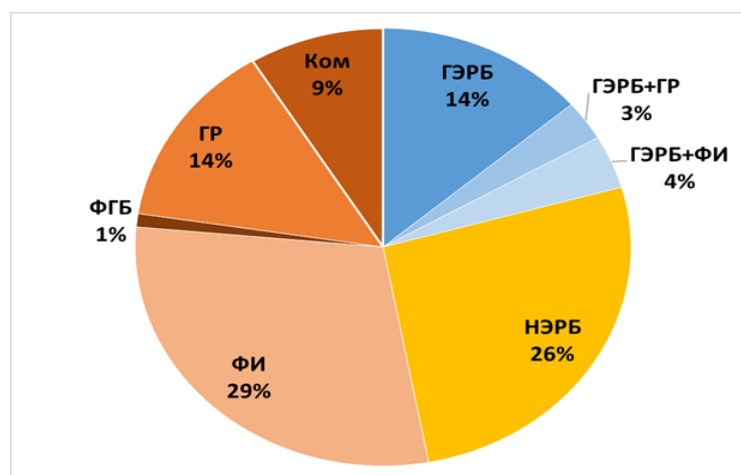


Рис. 3.11. Пищеводные расстройства у больных с СРК.

3.4. Сравнительный анализ пищеводных расстройств в зависимости от пола и возраста

Проведена оценка гендерных различий в распространенности пищеводных расстройств у больных с СРК. Так, в нашем исследовании участвовали 55 (53,9%) женщин и 47 (46,1%) мужчин, при этом ГЭРБ отмечена у 9 (42,9%) женщин и 12 (57,1%) мужчин, НЭРБ – соответственно у 13 (48,1%) женщин и 14 (51,9%) мужчин, а ФРП – у 33 (61,1%) женщин и 21 (38,9%) мужчины. Значимость различий между всеми группами, рассчитанная по хи-квадрату Пирсона, оказалась статистически не значимой ($\chi^2(2)=2,53$, чему соответствует $p=0,282$) (рис. 3.12).

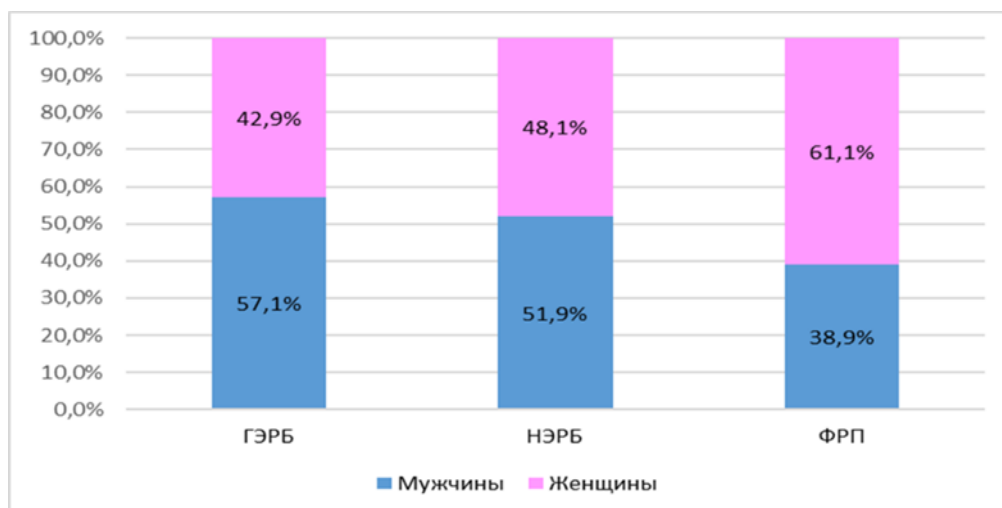


Рис. 3.12. Гендерный состав групп ГЭРБ, НЭРБ и ФРП.

Для того, чтобы проверить, можно ли считать различие средних возрастов больных в разных группах статистически незначимым, был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для нашего случая величина критерия Фишера составила $F(2,78)=0,75$, чему соответствует вероятность случайного различия средних $p(F)=0,478$, т.е. с высокой вероятностью различие средних значений возраста можно объяснить случайными причинами и считать, что возраст не влияет на диагноз больного.

3.5. Характеристика групп в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*

Всем больным, включенным в исследование, проводился ^{13}C уреазный дыхательный тест для определения наличия *Helicobacter pylori*.

В группе ГЭРБ (21 больной) *H.pylori* выявлен у 10, то есть в 47,6% случаев.

В группе НЭРБ (27 больных) *H.pylori* выявлен у 12, что составляет 44,4% случаев.

В группе функциональных расстройств пищевода (54 больных) *H.pylori* выявлен у 26, то есть в 48,1% случаев.

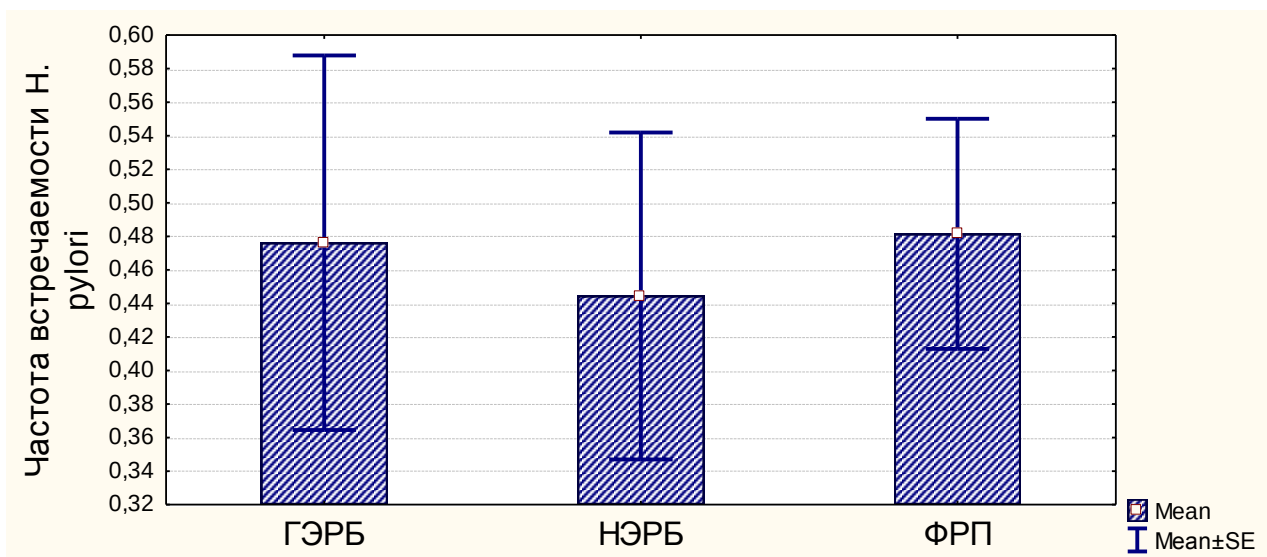
Полученные результаты представлены в табл. 3.8.

Таблица 3.8

Распространенность *H. pylori* у больных с СРК и пищеводными расстройствами

Нозология	Распространенность <i>H. pylori</i>	
	Абс. кол-во больных	%
ГЭРБ	10	47,6%
<i>ГЭРБ без перекреста</i>	9	16,7%
<i>ГЭРБ + ГР</i>	0	0%
<i>ГЭРБ + ФИ</i>	1	1,9%
НЭРБ	12	44,4%
Функциональные расстройства пищевода	26	48,1%
<i>Функциональная изжога</i>	12	22,2%
<i>Гиперчувствительность к рефлюксам</i>	10	18,5%
<i>Ком</i>	4	7,4%
<i>Функциональная боль в грудной клетке</i>	0	0%

Согласно критерию хи-квадрат вероятность отсутствия связи между появлением *H.pylori* и вариантом клинического течения равна $p=0,950$, т.е. практически 100%. Таким образом, не выявлена статистически значимая разница в распространенности инфекции *H.pylori* между подгруппами с разными пищеводными расстройствами у больных СРК (рис. 3.13).



Mean – среднее значение, SE – величина ошибки среднего

Рис. 3.13. Частота встречаемости *H. pylori* в разных группах.

Это позволяет сделать вывод о том, что наличие *H. pylori* не определяет клиническую картину у больных с СРК и пищеводными расстройствами и не влияет на формирование описанных симптомов, а является сопутствующим заболеванием.

3.6. Пищеводные расстройства в зависимости от варианта клинического течения синдрома раздраженной кишки

Были изучены расстройства пищевода у больных с СРК в зависимости от варианта его клинического течения. В соответствии с полученными данными ГЭРБ выявлена у 8 (7,9%) больных с СРК-Д, у 4 (3,9%) – с СРК-З и 9 (8,8%) – с СРК-СМ. НЭРБ отмечалась у 9 (8,8%) больных с СРК-Д, у 7 (6,9%) – с СРК-З и у 11 (10,8%) – с СРК-СМ. ФРП выявлены у 21 (20,6%) больного с СРК-Д, у 9 (8,8%) – с СРК-З и у 24 (23,5%) – с СРК-СМ.

На рис. 3.14 представлена частота возникновения пищеводных расстройств в зависимости от типа клинического течения СРК.

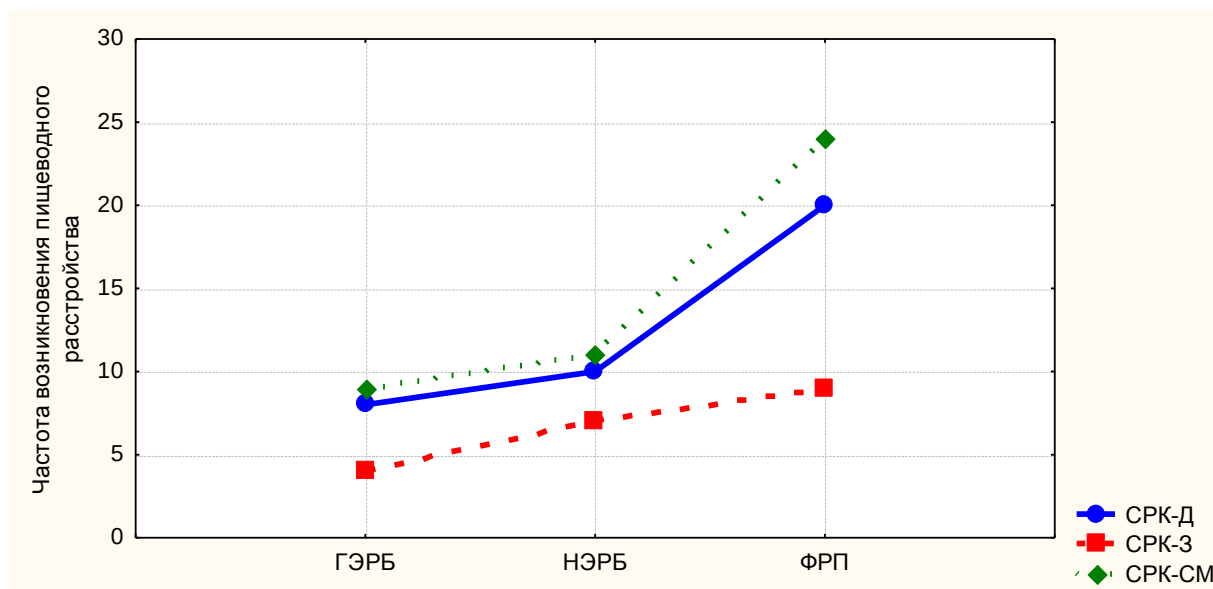


Рис. 3.14. Пищеводные расстройства в зависимости от типа клинического течения СРК.

Согласно результатам теста хи-квадрат ($\chi^2(4)=1,003$; $p=0,909$) связь между расстройствами пищевода и вариантом клинического течения с высокой вероятностью отсутствует, то есть при каждом из вариантов клинического течения расстройство пищевода определенного типа появляется примерно с равной частотой: СРК-Д – с частотой 33-39%, СРК-З – реже (с частотой 19-26%) и СРК-СМ – с частотой 41-44%.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие коморбидных пищеводных симптомов не зависит от варианта клинического течения СРК.

3.7. Показатели индекса висцеральной чувствительности у разных подгрупп

С целью изучения индекса висцеральной чувствительности у больных СРК с пищеводными симптомами и без них (группа контроля) было проведено тестирование обеих групп по опроснику VSI. Результаты тестирования представлены в табл. 3.10.

Таблица 3.10

Показатели индекса висцеральной чувствительности у разных подгрупп

	СРК с пищеводными симптомами			СРК без пищеводных симптомов
	ГЭРБ	НЭРБ	ФРП	
Значение индекса висцеральной чувствительности	25,56±19,52	26,71±14,65	22,5±13,32	30,3±2,96

Сравнение средних значений VSI в 3-х группах (ГЭРБ, НЭРБ и ФРП), проведенное при помощи однофакторного дисперсионного анализа, показало, что различие между ними может быть объяснено случайными причинами с вероятностью $p > 0,05$ и, следовательно, они могут быть объединены в общую группу. Далее, сравнение среднего VSI по общей группе со средним в контрольной группе также не выявило значимого сдвига средних ($p > 0,05$). Однако, при сравнении с VSI здоровых людей отмечена высокая статистическая значимость различий ($p < 0,001$).

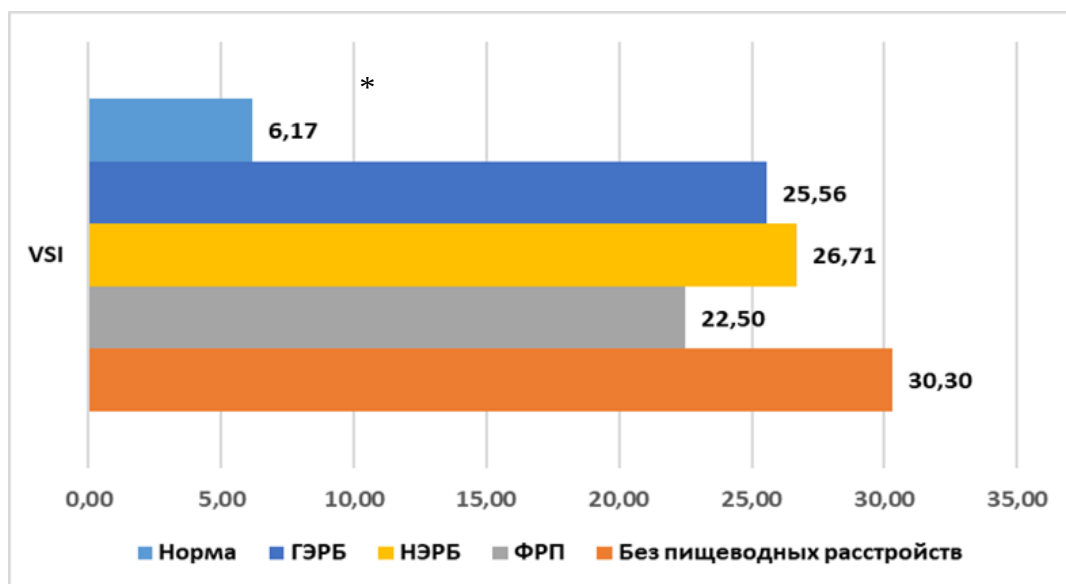
* $p < 0,001$

Рис. 3.15. Значения индекса висцеральной чувствительности у разных групп.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие пищеводных симптомов у больных с СРК не влияет на показатель специфической гастроэнтерологической тревоги.

В качестве иллюстрации приводим четыре клинических примера.

Клинический случай №1

Больной С., 48 лет, обратился в гастроэнтерологическое отделение №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на интенсивную изжогу, возникающую после еды и при наклоне вперед, отрыжку; вздутие живота, послабление и учащение стула до 3-4 раз в сутки; повышенную утомляемость, снижение настроения.

Из анамнеза известно, что данные симптомы беспокоят в течение трех лет. При амбулаторном выполнении ЭГДС выявлен рефлюкс-эзофагит 3 степени по Савари-Миллеру. Лечился ИПП в двойной дозе в течение месяца, затем еще месяц принимал ИПП в стандартной дозировке. Отметил некоторое улучшение самочувствия в виде уменьшения изжоги, однако полного купирования симптомов не было. Обратился в отделение гастроэнтерологии №1 УКБ №1 в связи с очередным усилением изжоги (вплоть до невозможности выполнять рабочие обязанности).

В ходе комплексного обследования в отделении гастроэнтерологии №1 (согласно алгоритму, описанному в главе «Методы исследования») исключено органическое поражение толстой кишки. Сформулирован диагноз: СРК по диарейному варианту.

В связи с наличием пищеводных жалоб была выполнена ЭГДС, при которой воспалительных изменений в пищеводе не отмечено, выявлен антральный гастрит. ¹³С уреазный дыхательный тест отрицательный.

С учетом сохраняющейся изжоги при отсутствии эндоскопических изменений в пищеводе предположен перекрест ГЭРБ с ФРП. Для

подтверждения этого предположения выполнена суточная рН-импедансометрия.

Результаты суточной комбинированной рН-импедансометрии у больного с эзофагитом: общее количество рефлюксов 42 (норма до 73), 31 из них возникли в постпрандиальный период (120 мин после приема пищи); 25 рефлюксов возникли в положении стоя и 17 в положении лежа. DeMeester 5,5 (норма до 14,72). Количество кислых рефлюксов – 13, слабокислых – 28, слабощелочных – 1. Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода – 25. За время исследования больной 39 раз отметил возникновение изжоги, при этом в 29 случаях она была связана с рефлюксом (27 раз со слабокислым, 2 раза – с кислым рефлюксом). Индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги составил 99%. Заключение: данные рН-импедансометрии могут быть расценены как гиперчувствительность к рефлюксам, так как изжога провоцируется физиологическими рефлюксами.

Таким образом, заключительный диагноз был сформулирован следующим образом: СРК, диарейный вариант. ГЭРБ. ФРП по типу гиперчувствительности к рефлюксам.

Резюме: данный клинический пример демонстрирует, что у больного с СРК-Д имел место перекрест ГЭРБ с таким ФРП, как гиперчувствительность к рефлюксам.

Клинический случай №2

Больная К., 53 лет, обратилась в клинику с жалобами на боль за грудиной, иррадиирующую в нижнюю челюсть и левую руку, не связанную с физической нагрузкой, положением тела или приемом пищи; запоры до 4-5 дней, сопровождающиеся болью перед дефекацией; общую слабость, повышенную утомляемость.

Из перенесенных заболеваний: аппендэктомия в 22 года, гистерэктомия в 48 лет по поводу фибролейомиомы.

Из анамнеза известно, что запоры и боль перед дефекацией беспокоят в течение многих лет, самостоятельно применяет разные виды слабительных средств, с умеренным эффектом. По поводу боли в грудной клетке в течение последних нескольких лет неоднократно обследовалась и лечилась в кардиологических отделениях различных медицинских учреждений. Проводились комплексное обследование, включающее ЭКГ-мониторирование по Холтеру, пробы с нагрузкой, сцинтиграфию миокарда, при которых патологических изменений выявлено не было. Выполнена коронароангиография, при которой гемодинамически значимых стенозов не выявлено. По данным КТ грудной клетки патологии костно-мышечной системы также не выявлено. Больной было рекомендовано обратиться к гастроэнтерологу.

В отделении гастроэнтерологии №1 проведено комплексное обследование. Исключено органическое поражение толстой кишки. Сформулирован диагноз: СРК с запором.

При ЭГДС воспалительные изменения верхних отделов ЖКТ не обнаружены. Взята биопсия для исключения эозинофильного эзофагита (при морфологическом изучении биоптатов патологии не выявлено). Рентгенологическое исследование пищевода и желудка не выявило больших двигательных расстройств.

При проведении суточной рН-импедансометрии получены следующие результаты: общее количество рефлюксов 108 (норма до 73), 79 из них возникли в постпрандиальный период (120 мин после приема пищи); 79 рефлюксов возникли в положении стоя и 29 в положении лежа. DeMeester 27,6 (норма до 14,72). Количество кислых рефлюксов – 87, слабокислых – 20, слабощелочных – 1. Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода – 35. За время исследования больная 7 раз отметила возникновение боли за грудиной, при этом во всех случаях она была связана с кислым рефлюксом. Индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для боли в грудной клетке составил 100%.

Таким образом, был сформулирован диагноз: СРК с запором. НЭРБ.

Резюме: данный клинический пример показывает, что у больной с СРК-З НЭРБ проявлялась болью за грудиной некардиального происхождения.

Клинический случай №3

Больной Б., 18 лет, обратился в отделение гастроэнтерологии №1 с жалобами на постоянную изжогу, возникающую практически сразу после еды или в горизонтальном положении, купирующуюся приемом маалокса на непродолжительное время; эпизодическую отрыжку воздухом; чувство тяжести и переполнения после еды; неустойчивый стул - чередование кашицеобразного до запоров, приносящий облегчение; вздутие живота; эпизоды сердцебиения на фоне психо-эмоциональных нагрузок.

Из анамнеза известно, что симптомы возникли 6 лет назад, после сдачи ЕГЭ. Многократное назначение разных ИПП и антацидов не приводили к купированию изжоги и отрыжки. При амбулаторном проведении ЭГДС патологии не выявлено, однако СЛО-тест – положительный (+++). Проведенная эрадикационная терапия – без эффекта.

В ходе комплексного обследования в отделении гастроэнтерологии №1 УКБ№1 органического поражения толстой кишки не выявлено. Сформулирован диагноз: СРК, смешанный вариант.

При проведении ^{13}C уреазного дыхательного теста получен отрицательный результат.

Данные суточной комбинированной рН-импедансометрии: общее количество рефлюксов 18 (норма до 73), 17 из них возникли в постпрандиальный период (120 мин после приема пищи). Из 18 рефлюксов 1 возник в положении стоя и 17 в положении лежа. Количество кислых рефлюксов – 18, слабокислых – 0, слабощелочных – 0. Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода – 12. DeMeester 0,8 (норма до 14,72).

Кислотопродуцирующая функция желудка: умеренная гипоацидность (среднее значение рН натошак 2,79). Дуоденогастральные рефлюксы в большом количестве. За время исследования пациент отметил: 7 раз возникновение интенсивной изжоги и 3 раза отрыжку воздухом. Индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги – 0%.

Таким образом, был сформулирован диагноз: СРК по смешанному типу; ФРП: функциональная изжога.

Резюме: этот клинический пример показывает, что у больного с СРК по смешанному типу имелось также такое ФРП, как функциональная изжога.

Клинический случай №4

Больная Т., 55 лет, обратилась в клинику с жалобами на ощущение кома в горле, уменьшающееся во время еды; запоры по несколько дней, сопровождающиеся болью перед дефекацией; вздутие живота.

Из анамнеза известно, что запорами страдает на протяжении 10 лет, а ощущение кома в горле возникло несколько месяцев назад, когда у супруга был обнаружен рак толстой кишки. Амбулаторно обследовалась у оториноларинголога, выполнялось эндоскопическое исследование носоглотки, при котором патологии выявлено не было. Также проводилось УЗИ щитовидной железы – без особенностей. Увеличенных лимфатических узлов или других образований в этой зоне не выявлено.

В отделении гастроэнтерологии №1 УКБ№1 проведено комплексное обследование, в результате которого органической патологии желудочно-кишечного тракта выявлено не было. Из сопутствующей патологии отмечалась лишь артериальная гипертензия средней степени, хорошо поддающаяся контролю иАПФ.

Результаты суточной комбинированной рН-импедансометрии: общее количество рефлюксов 14 (норма до 73), 11 из них возникли в

постпрандиальный период (120 мин после приема пищи); 8 рефлюксов возникли в положении стоя и 6 в положении лежа. Количество кислых рефлюксов – 1, слабокислых – 13, слабощелочных – 0. Количество рефлюксов, достигших верхней трети пищевода – 4. DeMeester 0,8. За время исследования больная 5 раз отметила возникновение ощущения кома в горле, при этом ни разу оно не было связано с рефлюксом (индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для кома – 0%).

Больной была выполнена манометрия пищевода, при которой особенностей моторики пищевода отмечено не было. Пробное лечение ИПП в стандартной дозе – без эффекта.

Диагноз сформулирован следующим образом: СРК с запором; ФРП: ком в горле.

Резюме: данный клинический случай демонстрирует, что у больной с СРК с запором имело место такое ФРП, как ком в горле.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с поставленными задачами и целью изучены коморбидные пищеводные расстройства у больных с СРК в возрасте от 18 до 55 лет. С 2012 по 2017 годы в отделении гастроэнтерологии №1 УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России обследовано 544 больных СРК. У 102 (55 женщин и 47 мужчин, средний возраст $40,8 \pm 12,2$ лет) из них отмечались пищеводные симптомы, что составило 18,75%.

Наши данные о частоте встречаемости пищеводных симптомов у больных с СРК не совпадают с данными мета-анализа, проведенного Lovell RM и соавт. в 2012 году [131]. Целью этого мета-анализа было изучить распространенность симптомов рефлюксного типа у больных с СРК (у взрослых старше 15 лет). Анализ основывался на данных опросников как для СРК, так и для симптоматики ГЭР, и охватывал десятки тысяч пациентов. Авторами получен результат перекреста СРК и ГЭР в 42,0%. Однако следует учитывать, что помимо значительно более широкого охвата возрастных категорий, в данном мета-анализе диагноз СРК не верифицировался путем исключения органической патологии толстой кишки, а основывался лишь на анкетных данных. Считаем также необходимым отметить, что использование термина «симптомы ГЭР» у пациентов с СРК и пищеводными симптомами не совсем корректно, так как в большом проценте случаев за их развитием стоят совершенно другие механизмы.

В наше исследование включались больные с верифицированным диагнозом СРК, имеющие пищеводные симптомы в виде изжоги, иногда в сочетании с отрыжкой, кома в горле и боли в грудной клетке. В результате проведенного рентгено-эндоскопического обследования у 21 (20,6%) больного выявлен эзофагит 1-3 степени по Савари-Миллеру, то есть диагностирована ГЭРБ. Сходные цифры приводят авторы многих исследований. Так, Lee SY. и соавт. (2009) показали, что у 21% больных с СРК встречается ГЭРБ [127]. По данным Nastaskin I. и соавт. (2006) перекрест между СРК и ГЭРБ значительно

больше, чем их индивидуальные показатели распространенности [148]. В работе Rasmussen S. и соавт. (2015) отмечено сочетание ГЭРБ и СРК в 30,7% случаев [168], а в работе Nojkov B. с соавт. (2008) приводится цифра в 36% [152]. Проведенные популяционные исследования в США и Великобритании показали перекрест между СРК и ГЭРБ в 25% и 19% случаев, соответственно [195].

Таким образом, наши данные, как и данные многих авторов, подтверждают, что частое сочетание СРК с ГЭРБ является установленным фактом. Наши данные свидетельствуют о том, что сочетание СРК и ГЭРБ встречается у каждого пятого больного.

Считается, что при ГЭРБ время экспозиции кислоты в пищеводе должно быть повышено за счет подавляющего преобладания кислых рефлюксов, которые, в свою очередь, чаще возникают в горизонтальном положении. Однако, это оказалось неоднозначным в группе больных с СРК и ГЭРБ. Данные суточной рН-импедансометрии у этой группы показали, что у 7 больных уровень экспозиции кислоты в пищеводе находится в пределах нормы ($DeMeester < 14,72$), при этом существенно преобладают слабокислые и слабощелочные рефлюксы, возникшие в положении стоя.

Полученные данные позволили нам предположить, что одной из особенностей ГЭРБ при СРК является ее частое сочетание с ФРП. Подобных работ в литературе нам не встретилось, однако косвенным подтверждением этому служит отмеченный в целом ряде работ плохой эффект от лечения ИПП у таких пациентов. Так, в исследовании Mönnikes H. и соавт. (2011), включившим 1888 пациентов, отмечено, что у пациентов с ГЭРБ и СРК-подобными симптомами эффективность лечения пантопразолом в дозе 40 мг 1 раз в день как на протяжении 4, так и 8 недель значительно хуже, чем у пациентов без СРК-подобных симптомов [142]. В исследовании 2015 года, проведенном во Франции Garros A. и соавт., изучено влияние различных факторов на эффективность лечения ИПП у больных ГЭРБ. Показано, что только сочетание ГЭРБ с СРК и ФД ухудшает ответ на лечение ИПП, в то время как такие

факторы, как пол, ИМТ, профиль рН-импедансометрии и МВР не влияют на него [88].

Для определения формы ФРП у больных с ГЭРБ нами вместе с показателем DeMeester использовался индекс ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги и боли. На этом основании у 3-х (14,3%) больных с СРК и ГЭРБ с нормальным показателем DeMeester и положительным индексом ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги или боли диагностирован перекрест ГЭРБ с гиперчувствительностью к рефлюксам. У 4-х (19%) больных на основании нормального показателя DeMeester и отрицательного индекса ассоциации симптомов и рефлюксов для изжоги диагностирован перекрест ГЭРБ с функциональной изжогой. К сожалению, в литературе нам не удалось найти данных о частоте перекреста ГЭРБ с ФРП у больных СРК. Данные о возможности перекреста ГЭРБ с ФРП приводятся в РК IV и еще нескольких источниках [7,23,173].

Таким образом, в нашем исследовании на основании данных суточной рН-импедансометрии и индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов выявлена неоднородность ГЭРБ у больных с СРК. Так, по нашим данным у больных с СРК в 33,3% случаев помимо классической формы ГЭРБ может встречаться ее перекрест с ФРП.

У 81 больного в ходе эндоскопического и рентгенологического исследований верхних отделов ЖКТ патологии выявлено не было. Однако при проведении суточной комбинированной рН-импедансометрии у 19 из них отмечено повышение уровня экспозиции кислоты в пищеводе и общего числа рефлюксов, на основании чего у них была диагностирована НЭРБ.

Дополнительно в эту группу вошли 8 больных с симптомами кома в горле (пищевод) и боли в грудной клетке, у которых индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов оказался положительным.

Таким образом, в нашей работе НЭРБ диагностирована у 27 человек, что составляет 26,5% от числа включенных в исследование пациентов.

Полученные данные совпадают с данными многих авторов, которые отмечают, что частота сочетания СРК с НЭРБ выше, чем частота его сочетания с ГЭРБ [149,146]. Так, в одном из исследований перекрест СРК с НЭРБ оценивается в 43,8-45,8% [126]. По данным других авторов, СРК-подобные симптомы у пациентов с НЭРБ возникают в 18,3%, тогда как у пациентов с эрозивным эзофагитом – в 12,7% случаев [142]. Также перекрест СРК с НЭРБ приводит к существенному снижению качества жизни у таких пациентов, в сравнении с теми, у кого имеется только НЭРБ [126].

Целый ряд авторов отмечает, что сочетание НЭРБ с СРК значительно ухудшает эффективность лечения таких пациентов ИПП в сравнении с теми, у кого отмечается изолированная НЭРБ [184,151]. Как и в случае с ГЭРБ, это может свидетельствовать о перекресте НЭРБ с ФРП. В частности, в нашей работе у одного больного НЭРБ был выявлен перекрест с функциональной изжогой на основании сочетания повышенного показателя DeMeester и отрицательного индекса ассоциации симптомов и рефлюксов.

Представлялось интересным сопоставить пищеводные симптомы при НЭРБ с данными рН-импедансометрии. У всех больных с подтвержденным диагнозом НЭРБ клиническая картина была представлена: у 14 (51,9%) больных – изжогой, у 4 (14,8%) – изжогой и отрыжкой, у 6 (22,2%) – болью в грудной клетке и у 3 (11,1%) больных – комом в горле. В соответствии с полученными данными, у больных с СРК в 33,3% случаев НЭРБ проявляется не изжогой, а комом в горле или болью в грудной клетке. Неслучайно, Tang Y. и соавт. (2017) и Kethman W. и соавт. (2008) также считают, что НЭРБ может проявляться не только изжогой, но и комом и болью в грудной клетке [199,114,22], хотя описанные случаи не имеют отношения к больным с СРК. Как же объяснить подобные феномены клинических проявлений НЭРБ при СРК? В этих случаях объяснение базируется на основной роли висцеральной гиперчувствительности в патогенезе симптомов как НЭРБ, так и СРК [10,197]. Неслучайно некоторые авторы относят ощущения кома и боли в грудной клетке к экстраэзофагеальным проявлениям при ФР ЖКТ [155,139].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления НЭРБ при СРК носят разнообразный характер и включают в себя боль в грудной клетке и ощущение кома в горле. При постановке диагноза НЭРБ должно учитываться не только увеличение времени экспозиции кислоты в пищеводе при нормальных результатах ЭГДС, но также и значение индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для симптомов кома и боли в грудной клетке.

У остальных 54 больных (52,9%) по данным проведенного комплексного обследования патологии выявлено не было, при этом клиническая картина была представлена у 33 больных – изжогой, у 11 – изжогой и отрыжкой, у 9 – комом в горле, и у 1 больного – болью в грудной клетке.

По данным рН-импедансометрии в этой группе больных при наличии стереотипной клинической картины уровень экспозиции кислоты в пищеводе, а также все количественные и качественные характеристики рефлюксов не выходили за пределы нормальных значений. Обращало на себя внимание лишь некоторое преобладание слабокислых рефлюксов над кислыми. Роль слабокислых ($4 < \text{pH} < 7$) и слабощелочных ($\text{pH} \geq 7$) рефлюксов (обобщенно называемых некислыми) в возникновении пищеводных симптомов была установлена сразу после появления методики комбинированной рН-импедансометрии [190,192]. В частности, было показано, что в ответ на некислые рефлюксы могут возникать как типичные симптомы – изжога, отрыжка, боль [217,46,22,186], так и атипичные симптомы в виде срыгивания и кашля [191,217]. Также во многих исследованиях отмечено, что именно слабокислые рефлюксы обуславливают рефрактерность к лечению ИПП у больных с доказанной ролью рефлюксов в возникновении симптомов [203,25,48]. Ряд авторов подчеркивает высокую частоту встречаемости (до 40% пациентов) слабокислых рефлюксов в возникновении функциональной грудной боли [181]. Возникающая в ответ на некислые рефлюксы парадоксальная реакция в виде изжоги, боли и т.д., заставляет думать об участии других механизмов в формировании симптомов у этой группы больных

[170,68,147,56]. В последние годы основное внимание исследователей было уделено концепции гиперчувствительности, характеризующейся аллодинией (при которой неболевой стимул воспринимается как болезненный) и гипералгезией (при которой обычный болевой стимул воспринимается как чрезмерно болезненный) пищевода [117]. Считается, что пищеводная гиперчувствительность обусловлена влиянием как физиологических, так и психосоциальных факторов [85]. Также, было показано, что периферическая сенситизация пищеводных афферентных волокон приводит к последовательному усилению ответов на физиологические или патологические стимулы в слизистой пищевода [101]. Дополнительно, центральная сенситизация нейронов дорсальных рогов спинного мозга может модулировать афферентную нейронную функцию путем активации N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора и таким образом усиливать восприятие внутрипросветных стимулов [29,70].

Полученные нами результаты суточной комбинированной рН-импедансометрии и расчет индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов позволили нам диагностировать у всей этой группы больных ФРП.

При расчете индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов, он оказался положительным у 14 (13,7%) больных. В соответствии с РК IV, гиперчувствительность к нормальным физиологическим рефлюксам должна расцениваться в рамках ФРП как гиперчувствительность к рефлюксам. Однако, современная трактовка этой формы неоднозначна. Так, в работе Frazzoni L. и соавт. (2018) дается критическая оценка РК IV и подчеркивается, что данная категория пациентов должна относиться к НЭРБ, подтверждением чему является хороший эффект от фундопликации у этих пациентов [77]. Такая точка зрения представляется нам весьма обоснованной, однако в данном исследовании мы опирались на диагностические критерии ФРП в соответствии с РК IV, поэтому эта группа больных была рассмотрена нами в рамках ФРП как гиперчувствительность к рефлюксам.

Итак, у 14 (13,7%) больных диагностировано такое функциональное расстройство, как гиперчувствительность к рефлюксам. В доступной нам литературе сведения о частоте сочетания СРК с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксам нам не встретились. Это связано, на наш взгляд, с тем, что это расстройство было выделено в самостоятельную нозологическую форму лишь в 2016г в ходе Римского консенсуса IV, поэтому работ по изучению его сочетания с СРК на сегодняшний день практически нет.

У 40 больных индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов оказался отрицательным. Таким образом, у этих больных несомненно имеются ФРП, ведь к современным диагностическим критериям ФРП относятся, помимо отсутствия органической патологии пищевода и больших расстройств моторики, также доказанное отсутствие связи симптомов с рефлюксами [173].

В этих случаях конкретная форма ФРП определяется доминирующим пищеводным симптомом. Так, у 30 (29,4%) больных с изжогой диагностирована функциональная изжога, у 9 (8,8%) с ощущением кома в горле – ком и у 1 (0,98%) с болью в грудной клетке – функциональная грудная боль.

Литературные данные о частоте сочетания СРК с ФРП на сегодняшний день неоднозначны. В первую очередь, это связано с меняющимися на протяжении последних лет представлениями о ФР ЖКТ и об изменении их диагностических критериев [43]. Как отмечает de Bortoli N. и соавт. (2017), так называемый кислоточувствительный пищевод в РК II был включен в группу функциональной изжоги, а в ходе пересмотра РК III был отнесен к спектру НЭРБ [47]. Так же менялось и клиническое определение функциональной изжоги [23]. Многими авторами также отмечается недостаточно высокий уровень проведения многих исследований, когда, например, оценка частоты сочетания функциональной изжоги с СРК основывается только на анкетировании пациентов, при этом инструментальное подтверждение диагноза не проводится. Также и разделение больных с изжогой на группы ГЭРБ, НЭРБ и функциональной изжоги проводится без применения современных диагностических методов [47,43].

По нашим данным, самым распространенным ФРП у больных СРК является функциональная изжога – она отмечалась у пациентов с СРК в 29,4% случаев. С этим согласны целый ряд авторов [215,43]. Другие считают, что распространенность СРК у пациентов с функциональной изжогой достигает 77% [42]. В исследовании Lee KJ. и соавт. (2013) показано, что СРК чаще сочетается с функциональной изжогой (39%), чем с ГЭРБ (17%) или НЭРБ (23%) [125]. В мультицентровом исследовании, проведенном в 2016 г в Китае Yao X. и соавт. показан перекрест между СРК и функциональной изжогой всего лишь в 16,3%, однако эти данные основаны только на анкетировании больных [213].

В соответствии с нашими данными, менее часто, чем функциональная изжога, у больных с СРК встречались гиперчувствительность к рефлюксам (описанная выше) – 13,7% и ком – 8,8%. В доступной нам литературе сведений о частоте сочетания СРК с комом в горле не имеется.

По нашим данным, наименее часто у больных СРК встречалась функциональная грудная боль – в 0,98% случаев. Напротив, в исследовании Mudipalli RS и соавт. (2007), проводивших изучение частоты перекреста функциональной грудной боли с другими ФР ЖКТ, показан перекрест с СРК в 27% [145]. Однако, авторов в большей степени интересовала не функциональная грудная боль при СРК, а сочетание функциональной грудной боли с другими разнообразными формами ФР ЖКТ. Интересно, что именно СРК часто встречается у больных с функциональной грудной болью, а не наоборот.

У больных, включенных в исследование, нам не встретился такой симптом, как дисфагия. Однако довольно часто у них имелся другой симптом, диагностируемый с помощью рН-импедансометрии, – отрыжка.

Чрезмерная желудочная и супрагастральная отрыжки входят в раздел гастродуоденальных функциональных расстройств. Однако целостность клинической картины и непосредственное участие пищевода в процессе отрыжки позволяет нам анализировать эти расстройства в рамках работы по

изучению пищеводных симптомов у больных СРК. Примечательно, что в ходе создания РК IV рядом экспертов было предложено перенести супрагастральную отрыжку в раздел ФРП, так как все события при этой форме отрыжки протекают в пищеводе, не затрагивая желудок. Однако, во избежание путаницы и из-за сходства клинических проявлений было решено оставить оба вида отрыжки в разделе гастродуоденальных расстройств [173].

В нашем исследовании жалобы на отрыжку предъявляли 24 (23,5%) больных с СРК. Наши данные практически совпадают с данными Yao X. и соавт. (2016), показавших частоту встречаемости отрыжки у больных СРК на уровне 27,1% [213]. По данным Obekli T. и соавт. (2017), частота встречаемости отрыжки при СРК составляет 32%. Причем, у больных СРК чаще отмечалась супрагастральная отрыжка, тогда как у здоровых волонтеров, составляющих группу контроля, чаще возникала желудочная отрыжка [153]. Подтверждением этому стали данные, полученные в ходе нашего исследования. Так, у больных СРК мы чаще диагностировали чрезмерную супрагастральную отрыжку – у 16 (15,7%) больных, тогда как чрезмерную желудочную отрыжку – у 8 (7,8%).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у больных с СРК имеющиеся коморбидные пищеводные симптомы могут рассматриваться в рамках общего нарушения висцеральной чувствительности и центральных механизмов обработки висцеральных сигналов. При этом, в 29,4% случаев пищеводные симптомы представлены функциональной изжогой, в 13,7% случаев – гиперчувствительностью к рефлюксам, в 8,8% – комом в горле и в 0,98% – функциональной грудной болью. Функциональная дисфагия в данном исследовании нам не встретилась.

Представлялось интересным оценить гендерные различия в распространенности пищеводных расстройств у больных с СРК. В литературе преобладают данные о большей распространенности в европейской популяции СРК у женщин, чем у мужчин [12,98,27]. Однако, нам не встретились работы по оценке частоты встречаемости пищеводных расстройств у мужчин и женщин с СРК. Наши данные свидетельствуют об отсутствии гендерных различий в

распространенности расстройств пищевода у больных с СРК. Так, в нашем исследовании участвовали 55 (53,9%) женщин и 47 (46,1%) мужчин, при этом ГЭРБ отмечена у 9 (42,9%) женщин и 12 (57,1%) мужчин, НЭРБ – соответственно у 13 (48,1%) женщин и 14 (51,9%) мужчин, а ФРП – у 33 (61,1%) женщин и 21 (38,9%) мужчины. Значимость различий между всеми группами, рассчитанная по хи-квадрату Пирсона, оказалась статистически незначимой ($\chi^2(2)=2,53$, чему соответствует $p=0,282$).

Нами также было изучено распределение пищеводных расстройств у больных с СРК в зависимости от варианта его клинического течения. В соответствии с полученными данными у больных с СРК по диарейному типу пищеводные расстройства встречались в 37,3% случаев; у больных с СРК с запором – в 19,6%; у больных с СРК по смешанному типу коморбидные пищеводные расстройства отмечены в 43,1% случаев. Таким образом, не отмечено статистически значимой разницы ($p=0,909$) между частотой встречаемости различных пищеводных расстройств у больных СРК с тремя различными вариантами клинического течения. На основании полученных данных нами сделан вывод о том, что наличие коморбидных пищеводных симптомов не зависит от варианта клинического течения СРК.

В последние годы уделяется большое внимание взаимоотношению ФР ЖКТ и *Helicobacter pylori*. Так, в проведенном в 2016 году мультицентровом ретроспективном исследовании была предпринята попытка оценить эффект от эрадикации *H.pylori* у больных с СРК с диареей. Из включенных 502 больных СРК-Д у 206 (41%) отмечалось наличие *H.pylori*. После проведенной эрадикации не было отмечено улучшения течения СРК ни по степени выраженности абдоминальной боли и дискомфорта, ни по частоте и характеристике стула. Только в отдаленном периоде наблюдения отмечено статистически значимое уменьшение вздутия у пациентов, прошедших эрадикацию *H.pylori* [210].

Нами был изучен уровень обсемененности слизистой желудка *H.pylori* у больных СРК в зависимости от имеющегося у них пищеводного расстройства.

Так, в группе больных СРК+ГЭРБ наличие *H.pylori* отмечено у 10 больных, что составляет 47,6% от количества больных в этой группе. В группе СРК+НЭРБ *H.pylori* определялся у 12 больных, что составило 44,4%. И наконец, в группе СРК+ФРП *H.pylori* выявлен у 26 больных, то есть у 48,1%. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы ($p=0,950$) в уровнях обсемененности *H.pylori* у больных СРК с ГЭРБ, НЭРБ и ФРП. Это свидетельствует, на наш взгляд, о том, что наличие *H.pylori* не определяет клиническую картину у больных с СРК и пищеводными расстройствами и не влияет на формирование описанных симптомов, а является сопутствующим заболеванием. В литературе мы не встретили аналогичных работ.

В клинической картине СРК присутствует большое количество коморбидных психо-эмоциональных нарушений, включающих тревогу, депрессию, различные вегетативные и сексуальные нарушения [10,146,97]. Интегративным независимым показателем специфической гастроэнтерологической тревоги является индекс висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index) [121,122], зарекомендовавший себя как важный инструмент в оценке психо-эмоциональных нарушений при СРК [19]. Так, по данным Тащян О.В. (2017), средние значения показателя VSI у больных СРК (33,02) значительно превышают аналогичные показатели у здоровых (6,17) [19]. Jerndal P. и соавт. (2010), при исследовании 306 пациентов СРК также указывают среднее значение VSI у больных СРК 34,7 против 2,2 у здоровых [104].

Часть авторов считает, что присоединение пищеводных расстройств существенно утяжеляет течение СРК. Так, в исследовании Nojkov B. и соавт. (2008) показано, что сочетание ГЭРБ и СРК усугубляет проявления заболевания и сопровождается снижением качества жизни [152]. В исследовании Hsu CS и соавт. (2015) указывается, что у пациентов с перекрестом СРК и ГЭРБ не только тяжелее протекают оба расстройства, но и чаще отмечается депрессия и снижение качества сна [102]. По данным Niu XR. и соавт. (2013) больные, имеющие сочетание НЭРБ и СРК, не только хуже отвечают на лечение ИПП, но

и имеют значительно более высокие уровни тревоги и депрессии, а также более низкое качество жизни [151]. В исследованиях Lee KJ и соавт. (2009) и de Bortoli и соавт. (2016) подчеркивается, что у больных с СРК и функциональной изжогой тревога встречается значительно чаще (до 84% случаев), чем у тех, кто имеет сочетание СРК с ГЭРБ или НЭРБ [125,42].

В этой связи мы исследовали индекс висцеральной чувствительности в двух группах больных с СРК: в группе больных с СРК и пищеводными симптомами, которую составили 102 больных, и в группе больных с СРК без пищеводных симптомов (группа контроля), в которую вошли 50 человек. По нашим данным, значения индекса висцеральной чувствительности в этих двух группах практически не различались. Так, среднее значение индекса висцеральной чувствительности в группе СРК с пищеводными симптомами составило 24,9, а в группе контроля – 30,3, однако данное различие не достигало статистической значимости ($p>0,05$). По-видимому, это обусловлено тем, что в основе развития коморбидных симптомов при СРК лежат единые патогенетические механизмы, отражающие нарушения в оси «мозг–пищеварительный тракт». Поэтому пищеводные симптомы входят в программу СРК наряду с другими гастроэнтерологическими и негастроэнтерологическими симптомами. Подтверждением этому служит тот факт, что у больных в обеих группах с равной частотой встречались такие негастроэнтерологические симптомы, как фибромиалгия, синдром хронической усталости и гиперреактивный мочевого пузырь.

Представлялось интересным также провести сравнительный анализ значений индекса висцеральной чувствительности в группах СРК с различными пищеводными расстройствами. Получены следующие результаты: среднее значение индекса висцеральной чувствительности в группе СРК+ГЭРБ составило 25,56, в группе СРК+НЭРБ – 26,71 и в группе СРК+ФРП – 22,5. Таким образом, статистически значимой разницы в показателях этого индекса между группами СРК+ГЭРБ, СРК+НЭРБ и СРК+ФРП не получено ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное изучение коморбидных пищеводных расстройств у больных с СРК выявило некоторые особенности их клинического течения.

Пищеводные симптомы, представленные изжогой (иногда в сочетании с отрыжкой), ощущением кома в горле и болью в грудной клетке, отмечались у 18,75% больных с СРК.

ГЭРБ выявлена у 20,6% больных с СРК и пищеводными симптомами, при этом в 33,3% случаев она сочеталась с такими ФРП, как гиперчувствительность к рефлюксам и функциональная изжога.

НЭРБ была диагностирована у 26,5% больных с СРК с пищеводными симптомами. Клинические проявления НЭРБ при СРК носят разнообразный характер и у 33,3% больных представлены не изжогой, а комом в горле или болью в грудной клетке. При постановке диагноза НЭРБ должно учитываться не только увеличение времени экспозиции кислоты в пищеводе при нормальных результатах ЭГДС, но также и значение индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюксов для симптомов кома и боли в грудной клетке.

ФРП диагностированы у 52,9% больных с СРК и пищеводными симптомами. ФРП у больных с СРК представлены в 29,4% случаев функциональной изжогой, в 13,7% – гиперчувствительностью к рефлюксам, в 8,8% – комом в горле и в 0,98% – функциональной грудной болью.

Жалобы на отрыжку предъявляли 24 (23,5%) больных с СРК. У 15,7% больных СРК мы диагностировали чрезмерную супрагастральную отрыжку, а у 7,8% – чрезмерную желудочную отрыжку.

Наши данные свидетельствуют об отсутствии гендерных различий в распространенности расстройств пищевода у больных с СРК. Значимость различий между всеми группами оказалась статистически незначимой.

Не отмечено статистически значимой разницы между частотой встречаемости различных пищеводных расстройств у больных СРК с тремя различными вариантами клинического течения (СРК-Д, СРК-З, СРК-СМ).

Был изучен уровень обсемененности слизистой желудка *H.pylori* у больных СРК в зависимости от имеющегося у них пищевого расстройства. Статистически значимая разница в уровнях обсемененности *H.pylori* у больных СРК с ГЭРБ, НЭРБ и ФРП отсутствовала.

Был исследован индекс висцеральной чувствительности в группах больных с СРК и пищеводными симптомами и без них. Значения индекса висцеральной чувствительности в этих двух группах практически не различались. По-видимому, это обусловлено тем, что в основе развития коморбидных симптомов при СРК лежат единые патогенетические механизмы, отражающие нарушения в оси «мозг–пищеварительный тракт».

Также проведен сравнительный анализ значений индекса висцеральной чувствительности в группах СРК с различными пищеводными расстройствами. Статистически значимой разницы в показателях этого индекса между группами СРК+ГЭРБ, СРК+НЭРБ и СРК+ФРП не получено.

ВЫВОДЫ

1. Коморбидные пищеводные симптомы выявлены у 18,75% больных с СРК и представлены изжогой в 55%, изжогой в сочетании с отрыжкой – в 23,5%, ощущением кома в горле – в 11,7% и болью в грудной клетке – в 9,8% случаев.

2. У больных с СРК ГЭРБ встречается в 20,6%, НЭРБ – в 26,5%, а ФРП – в 52,9% случаев.

3. Особенностью течения ГЭРБ при СРК является ее сочетание в 33,3% случаев с ФРП, в частности, такими как гиперчувствительность к рефлюксам (14,3%) и функциональная изжога (19%).

4. НЭРБ при СРК может проявляться не только типичными симптомами изжоги и отрыжки, но и болью в грудной клетке (22,2%) и ощущением кома в горле (11,1%).

5. ФРП у больных с СРК представлены в 29,4% случаев функциональной изжогой, в 13,7% – гиперчувствительностью к рефлюксам, в 8,8% – комом в горле и в 0,98% – функциональной грудной болью.

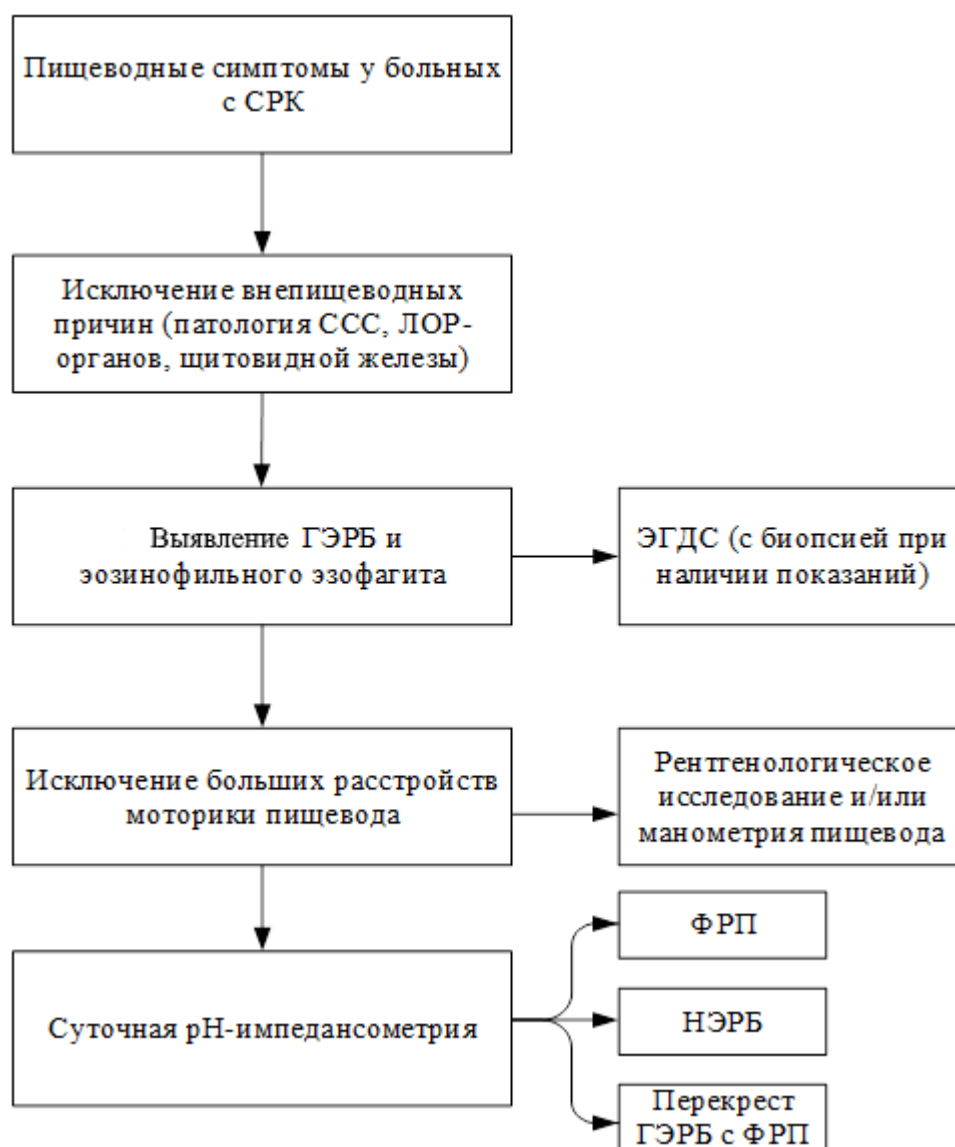
6. Не выявлено статистически значимой разницы в распространенности пищеводных расстройств у больных с СРК в зависимости от пола ($p=0,282$), возраста ($p=0,478$), клинического варианта течения СРК ($p=0,909$) и наличия *H.pylori* ($p=0,950$).

7. Сравнительный анализ показателя специфической гастроэнтерологической тревоги не выявил статистически значимых различий между группами больных с СРК с пищеводными расстройствами и без них ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С учетом полученных результатов исследования, можно рекомендовать созданный алгоритм диагностики к использованию в отделениях гастроэнтерологии и гастроэнтерологам амбулаторного звена при наличии больных с СРК и коморбидными пищеводными симптомами.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ПИЩЕВОДНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ



В представленном алгоритме по сравнению с данными зарубежной литературы исключено применение ИПП для дифференциального диагноза. Это обусловлено двумя положениями:

1. Пробное лечение ИПП неспецифично, так как не позволяет определить вид пищевого расстройства и возможные перекресты;
2. Пробное лечение ИПП у таких больных значительно удлиняет сроки обследования и отодвигает начало лечения основного заболевания (СРК).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морозова Ю.Н., Погромов А.П. Суточная комбинированная рН-импедансометрия в дифференциальной диагностике эндоскопически негативной ГЭРБ и функциональных расстройств пищевода и желудка // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство». – М., 2013. – С. 114.
2. Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Мнацаканян М.Г. Суточная комбинированная рН-импедансометрия в дифференциальной диагностике неэрозивной рефлюксной болезни и функциональных расстройств пищевода и желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №12. – С. 39-43.
3. М.Г. Мнацаканян, О.В. Тащян, Ю.Н. Морозова, А.П. Погромов, Г.М. Дюкова, Д.В. Халяпина. Поражения пищевода при синдроме раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – №5. – С. 25-31.
4. О.В. Тащян, М.Г. Мнацаканян, А.П. Погромов, Г.М. Дюкова, Д.В. Халяпина, Ю.Н. Морозова. Ассоциированные симптомы у больных СРК // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С. 124-128.

ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ

1. «Значение рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ у детей: европейские рекомендации» (С.И.Эрдес, А.Р.Полищук, Ю.Н.Морозова).

IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Пищевод 2013. Нейрогастроэнтерология, моторика, кислотозависимые заболевания», 12 сентября 2013 г.

2. «Многоканальная импедансная рН-метрия в педиатрии» (С.И.Эрдес, А.Р.Полищук, М.А.Ратникова, Ю.Н.Морозова).

VIII Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование педиатрической практики от простого к сложному», 22 – 23 ноября 2013 г.

3. «Значение многоканальной рН-импедансометрии в педиатрии: европейские рекомендации» (А.Р.Полищук, С.И.Эрдес, Ю.Н.Морозова).

Международный Конгресс «Питание и здоровье», 13 – 15 декабря 2013 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАК** – Высшая аттестационная комиссия
- ГПОД** – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ГЭРБ** – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИПП** – ингибиторы протонной помпы
- КТ** – компьютерная томография
- МВР** – манометрия высокого разрешения
- НКБГК** – некардиогенная боль в грудной клетке
- НЭРБ** – неэрозивная рефлюксная болезнь
- ПК** – персональный компьютер
- ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография
- РК** – Римские критерии
- СРК** – синдром раздраженного кишечника
- СРК-Д** – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи
- СРК-З** – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров
- СРК-СМ** – синдром раздраженного кишечника смешанного типа
- ССС** – сердечно-сосудистая система
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ФБГК** – функциональная боль в грудной клетке
- ФР** – функциональные расстройства
- ФД** – функциональная диспепсия
- ФРП** – функциональные расстройства пищевода
- ЦНС** – центральная нервная система
- ЭГДС** – эзофагогастродуоденоскопия
- ЭКГ** – электрокардиограмма
- VIS** – Visceral Sensitivity Index, индекс висцеральной чувствительности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бордин Д.С., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода (Методические рекомендации № 50) / Под ред. д.м.н., проф. Л.Б. Лазебника. – М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М". – 2009. – 24 с.
2. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2013. 27 с.
3. Бугаев А.О., Богомолов П.О. Старые и новые патогенетические концепции синдрома раздраженного кишечника: вместо или вместе? // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – №2. – С. 27-35.
4. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ // РЖГГК. – 2013. – Т.23, № 2. – С. 4-16.
5. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 5. С. 28–36.
6. Кайбышева В.О. Роль методов функциональной диагностики в выборе патогенетической терапии ГЭРБ и пищевода Баррета / Слайд-фильм. www.gastroscan.ru. 2018.
7. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсянников М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Терапевтический архив. 2017; 89(2): 76-83.
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов

- желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum, гастроэнтерология. – 2012. – №1. – С. 18-24.
9. Махов В.М., Турко Т.В., Володина Т.В., Кулеш И.А. Ингибиторы протонной помпы - основное звено в лечении кислотозависимой патологии // РМЖ. Гастроэнтерология. – 2013. – №13. – С. 698-701.
 10. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Мамонтова В.В. Междисциплинарный подход к синдрому раздраженного кишечника // РМЖ. – 2013. №13. С. 702.
 11. Мнацаканян М.Г., Ташян О.В., Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Дюкова Г.М., Халяпина Д.В. Поражения пищевода при синдроме раздраженного кишечника \ \ Журнал “Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии”, РФ, № 5, 2015; 25-31.
 12. Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Зуев В.М., Дюкова Г.М., Ташян О.В. Синдром раздраженного кишечника у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. \ \ Журнал “Сеченовский вестник”, № 3(25), 2016; 70-78.
 13. Плотникова Е.Ю., Вологжанина Л.Г., Самсонов А.А., Самсонова О.А., Андреев Д.Н. Маркеры гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в теории и на практике // Фарматека. 2016. № 15. С. 25–33.
 14. Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Ташян О.В. К вопросу распространенности синдрома раздраженного кишечника в Российской Федерации.\ \ Журнал “Клиническая медицина”, РФ, №11, 2016, 869-874.
 15. Решетников О.В., Курилович С.А., Вобас М. и др. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска // Терапевтический архив. -2009. - № 2. – С. 11-16.
 16. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. -2014. - № 18. – С. 7-14.

17. Степанов Ю.М., Ратчик В.М., Пролом Н.В., Галинский А.А., Тарабаров С.А. Манометрия в исследовании двигательной функции верхних отделов пищеварительной системы // Гастроэнтерология. 2017. Том 51. №2.
18. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования / Под ред. Акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. – М. – 2011. – 36 с.
19. Ташян О.В. Коморбидные симптомы и эмоционально-личностные особенности у больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) и воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2017. – 24 с.
20. Фирсова Л.Д., Пичугина И.М., Янова О.Б. и др. Клинико-патогенетические особенности эзофагоспазма // Терапевтический архив. – 2015. - №4. С. 36-40.
21. Achem SR, Almansa C, Krishna M, et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33:1194-1201.
22. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul; 5(7):383-92.
23. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional esophageal disorders. Gastroenterology. 2016; 150:1368–1379.
24. Bajbouj M, Becker V, Eckel F, et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. Gastroenterology 2009; 137:440-444.
25. Bashashati M, Hejazi RA, Andrews CN, Storr MA. Gastroesophageal reflux symptoms not responding to proton pump inhibitor: GERD, NERD, NARD, esophageal hypersensitivity or dyspepsia? Can J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jun; 28(6):335-41.

26. Battaglia E, Bassotti G, Buonafede G, et al. Noncardiac chest pain of esophageal origin in patients with and without coronary artery disease. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:792-795.
27. Bharadwaj S, Barber MD, Graff LA, Shen B. Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Aug; 3(3):185-93.
28. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, et al. Sensation of stasis is poorly correlated with impaired esophageal bolus transport. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 26:538-545.
29. Botha C, Farmer AD, Nilsson M, et al. Preliminary report: modulation of parasympathetic nervous system tone influences oesophageal pain hypersensitivity. *Gut* 2015; 64:611-617.
30. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago Classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 Suppl 1:57-65.
31. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:453-459.
32. Camacho-Lobato L, Katz PO, Eveland J, et al. Vigorous achalasia: original description requires minor change. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:375-377.
33. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov; 20 Suppl 7:31-9.
34. Chen CL, Szczesniak MM, Cook IJ. Evidence for oesophageal visceral hypersensitivity and aberrant symptom referral in patients with globus. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:1142-e1196.
35. Cheung TK, Lam KF, Hu WH, Lam CL, Wong WM, Hui WM, et al. Positive association between gastrooesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1099-104.

36. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: One disease or distinct entities? *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:229-34, e106.
37. Coghill R, McHaffie J, Yen Y. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8538-8542.
38. Colon VJ, Young MA, Ramirez FC. The short- and long-term efficacy of empirical esophageal dilation in patients with nonobstructive dysphagia: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:910-913.
39. Costantini M, Sturniolo GC, Zaninotto G, D'Inca R, Polo R, Naccarato R, et al. Altered esophageal pain threshold in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:206-12.
40. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1226-1232.
41. Daum C, Sweis R, Kaufman E, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:517-e200.
42. de Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, et al. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1711-7.
43. de Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21; 19(35):5787-97.
44. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:28-35.

45. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:1082–1088. e1.
46. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Franchi R, Bertani L, Russo S, Ceccarelli L, Costa F, Bellini M, Blandizzi C, Savarino V, Marchi S. Lower pH values of weakly acidic refluxes as determinants of heartburn perception in gastroesophageal reflux disease patients with normal esophageal acid exposure. *Dis Esophagus*. 2016 Jan; 29(1):3-9.
47. de Bortoli N, Natali V, Melissari S, Simonetti N, Tapete G, Marchi S. Overlap of GERD and gastrointestinal functional disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep; 63(3):205-220.
48. de Bortoli N, Ottonello A, Zerbib F, Sifrim D, Gyawali CP, Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep; 1380(1):218-229.
49. de Bortoli N, Penagini R, Savarino E, Marchi S. Eosinophilic esophagitis: update in diagnosis and management. Position paper by the Italian Society of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy (SIGE). *Dig Liver Dis*. 2017; 49:254–260.
50. Deary IJ, Wilson JA, Harris MB, et al. Globus pharyngis: development of a symptom assessment scale. *J Psychosom Res* 1995; 39:203-213.
51. Deary IJ, Wilson JA, Kelly SW. Globus pharyngis, personality, and psychological distress in the general population. *Psychosomatics* 1995; 36:570-577.
52. Dekel R, Pearson T, Wendel C, et al. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1083-1089.
53. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-692; quiz 693.

54. Dickman R, Mattek N, Holub J, et al. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1173-1179.
55. Drewes AM, Babenko L, Birket-Smith L, et al. Induction of non-painful and painful intestinal sensations by hypertonic saline: a new human experimental model. *Eur J Pain* 2003; 7:81-91.
56. Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Petersen P, Andersen OK, Gregersen H, et al. Multimodal assessment of pain in the esophagus: A new experimental model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G95-103.
57. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al., eds. *Rome III: the functional gastrointestinal disorders*. 3rd edition. McLean (VA): Degnon Associates, Inc., 2006.
58. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model. *Psychosom Med* 1998; 60: 258-267.
59. Drossman DA. Biopsychosocial issues in gastroenterology. In: Feldman M, Friedman LS, and Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015: 349-362.
60. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastro-intestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sri* 1993; 38:1569-1580.
61. Eken C, Oktay C, Bacanli A, et al. Anxiety and depressive disorders in patients presenting with chest pain to the emergency department: a comparison between cardiac and non-cardiac origin. *Journal of Emergency Medicine* 2010; 39:144-150.
62. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196:129-136.

63. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1115-1124.
64. Eslick GD, Koloski NA, Talley NJ. Sexual, physical, verbal/emotional abuse and unexplained chest pain. *Child Abuse Negl* 2011; 35:601-605.
65. Fagring AJ, Gaston-Johansson F, Kjellgren KI, et al. Unexplained chest pain in relation to psychosocial factors and health-related quality of life in men and women. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6:329-336.
66. Farmer AD, Coen SJ, Kano M, et al. Psychological traits influence autonomic nervous system recovery following esophageal intubation in health and functional chest pain. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:950-e772.
67. Farre R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011; 60:885-892.
68. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: Epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:110-23.
69. Fass R, Dickman R. Non-cardiac chest pain: an update. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:408-417.
70. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115:1363-1373.
71. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134:696-705.
72. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 50-56.
73. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51:885-892.

74. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, et al. Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:56-64.
75. Ford AC, Suares NC, Talley NJ. Meta-analysis: the epidemiology of noncardiac chest pain in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:172-180.
76. Fox M, Sweis R. Future directions in esophageal motility and function –new technology and methodology. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24 Suppl 1:48-56.
77. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb; 31(1): 1–7.
78. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29:e13116.
79. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, et al. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:141-146.
80. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017; 52:444–451.
81. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29:e12947.
82. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Savarino V, Savarino E. Impedance-pH monitoring for diagnosis of reflux disease: new perspectives. *Dig Dis Sci*. 2017; 62:1881–1889.
83. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease -

- a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25:399–406.
84. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14:40–46.
85. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-1465.
86. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43:204-208.
87. Garcia-Compean D, Gonzalez MV, Galindo G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with extraesophageal symptoms referred from otolaryngology, allergy, and cardiology practices: a prospective study. *Dig Dis* 2000; 18:178-182.
88. Garros A, Mion F, Marjoux S, Damon H, Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus.* 2015 May 8 doi: 10.1111/dote.12374
89. Gasiorowska A, Poh CH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) – is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig Dis Sci* 2009; 54:1829-34.
90. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, et al. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G878-G885.
91. Gibbs JF, Rajput A, Chadha KS, et al. The changing profile of esophageal cancer presentation and its implication for diagnosis. *J Natl Med Assoc* 2007; 99:620-626.

92. Guillemot F, Ducrotte P, Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:243-6.
93. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:99-133.
94. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus Gut Published Online First: 03 February 2018.
95. Harar RP, Kumar S, Saeed MA, et al. Management of globus pharyngeus: review of 699 cases. *J Laryngol Otol* 2004; 118:522-527.
96. Harris MB, Deary IJ, Wilson JA. Life events and difficulties in relation to the onset of globus pharyngis. *J Psychosom Res* 1996; 40:603-615.
97. Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis*. 2012 May; 13(5):252-7.
98. Heitkemper M., Jarett M, Bond EF, Chang L. Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2003; 5:56-65;
99. Hill J, Stuart RC, Fung HK, et al. Gastroesophageal reflux, motility disorders, and psychological profiles in the etiology of globus pharyngis. *Laryngoscope* 1997; 107: 1373-1377.
100. Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, et al. Sensation evoked by esophageal distension in functional chest pain patients depends on mechanical stress rather than on ischemia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:1170-1176, e1309-e1111.
101. Hollerbach S, Bulat R, May A, et al. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12:555-565.
102. Hsu CS, Liu TT, Wen SH, Wang CC, Yi CH, Chen JH, Lei WY, Orr WC, Fabio P, Chen CL. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 May; 27(5):516-22.

103. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:643-50.
104. Jerndal P, Ringström G, Agerforz P, Karpefors M, Akkermans LM, Bayati A, Simrén M. Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:646–e179.
105. Jones MP, Dilley JB, Crowell MD, et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:91-103.
106. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304:87-90.
107. Jung HK, Halder S, McNally M, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Overlap of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: Prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:453-61.
108. Jung HY, Puckett JL, Bhalla V, et al. Asynchrony between the circular and the longitudinal muscle contraction in patients with nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 2005; 128:1179-1186.
109. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1151-6.
110. Kamath MV, May A, Hollerbach S, et al. Effects of esophageal stimulation in patients with functional disorders of the gastrointestinal tract. *Crit Rev Biomed Eng* 2000; 28: 87-93.
111. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, et al. Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:643-651.

- 112.Katz PO, Gerson LE, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-328; quiz 329.
- 113.Kern M, Hofmann C, Hyde J, et al. Characterization of the cerebral cortical representation of heartburn in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:G174-G181.
- 114.Kethman W, Hawn M. New approaches to gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2017 Sep; 21(9):1544-1552.
- 115.Kirchner A, Stefan H, Bastian K, et al. Vagus nerve stimulation suppresses pain but has limited effects on neurogenic inflammation in humans. *Eur J Pain* 2006; 10:449-455.
- 116.Klare P, Meining A, von Delius S, et al. Argon plasma coagulation of gastric inlet patches for the treatment of globus sensation: it is an effective therapy in the long term. *Digestion* 2013; 88:165-171.
- 117.Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; 57:674-683.
- 118.Knowles CH, Aziz Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain* 2009; 141:191-209.
- 119.Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:1069-e1561.
- 120.Kushnir VM, Sathyamurthy A, Drapekin J, et al. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
- 121.Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, Naliboff BD. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 1; 20(1):89-97.

- 122.Labus JS, Mayer EA, Chang L, Bolus R, Naliboff BD. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med*. 2007 Jan; 69(1):89-98.
- 123.Lee BE, Kim GH. Globus pharyngeus: a review of its etiology, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2462-2471.
- 124.Lee H, Lee SK, Park JC, et al. Effect of acid swallowing on esophageal contraction in patients with heartburn related to hypersensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 84-89.
- 125.Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009; 79:131-6.
- 126.Lee SW, Chang CS, Lien HC, Peng YC, Wu CY, Yeh HZ. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease. *Med Princ Pract*. 2015; 24(5):491-5.
- 127.Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009; 79:196-201.
- 128.Lind CD. Dysphagia: evaluation and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:553-575.
- 129.Lindgren S, Janzon L. Prevalence of swallowing complaints and clinical findings among 50-79-year-old men and women in an urban population. *Dysphagia* 1991; 6:187-192.
- 130.Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112:1448-1456.

131. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec; 107(12):1793-801.
132. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5:335–358.
133. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45:172-180.
134. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398-1402.
135. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. Non-erosive reflux disease (NERD) – acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:537-545.
136. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26:546–555.
137. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:897-902.
138. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct; 12(10):592-605.
139. Min YW, Lim SW, Lee JH, Lee HL, Lee OY, Park JM, Choi MG, Rhee PL. Prevalence of extraesophageal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter questionnaire-based study in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jan; 20(1):87-93.

140. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1987; 92:1282-1284.
141. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. PPI-REE Task Force of the European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS) Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016; 65:524–531.
142. Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H, Doerfler H. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 21; 17(27):3235-41.
143. Moser G, Wenzel-Abatzi TA, Stelzeneder M, et al. Globus sensation: pharyngo-esophageal function, psychometric and psychiatric findings, and follow-up in 88 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158:1365-1373.
144. Mousavi S, Tosi J, Eskandarian R, et al. Role of clinical presentation in diagnosing reflux-related non-cardiac chest pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:218-221.
145. Mudipalli RS, Remes-Troche JM, Andersen L, Rao SS. Functional chest pain: esophageal or overlapping functional disorder. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Mar; 41(3):264-9.
146. Nam SY, Ryu KH, Park BJ. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Oct; 19(4):521-31.
147. Nasr I, Attaluri A, Hashmi S, Gregersen H, Rao SS. Investigation of esophageal sensation and biomechanical properties in functional chest pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:520-6, e116.
148. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006; 51:2113–2120.

149. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A, Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis*. 2008; 26(3):243-7.
150. Nevens F, Janssens J, Piessens J, et al. Prospective study on prevalence of esophageal chest pain in patients referred on an elective basis to a cardiac unit for suspected myocardial ischemia. *Dig Dis Sci* 1991; 36:229-235.
151. Niu XP, Yu BP, Wang YD, Han Z, Liu SF, He CY, Zhang GZ, Wu WC. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013 May 28; 19(20):3124-9.
152. Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27:473-482
153. Obekli T, Akyuz F, Akyuz U, Arici S, İliaz R, Gokturk S, Evirgen S, Cavus B, Karaca C, Demir K, Besisik F, Kaymakoglu S. Belching in Irritable Bowel Syndrome: An Impedance Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jul 30; 23(3):409-414.
154. Ofman JJ, Gralnek IM, Udani J, et al. The cost-effectiveness of the omeprazole test in patients with noncardiac chest pain. *Am J Med* 1999; 107:219-227.
155. Pan HY, Xiang XL, Lyu SZ, Xie XP, Hou XH. A comparison of clinical characteristics between non-erosive reflux disease and reflux esophagitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016 Jul 1; 55(7):510-4.
156. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Ho K, et al. Unique features of esophagogastric junction pressure topography in hiatus hernia patients with dysphagia. *Surgery* 2010; 147: 57-64.
157. Pasricha PJ. Neurogastroenterology: a great career choice for aspiring gastroenterologists thinking about the future. *Gastroenterology* 2011; 140:1126-1128.

158. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014.
159. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44:890–898.
160. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G743-G751.
161. Perretta S, Fisichella PM, Galvani C, et al. Achalasia and chest pain: effect of laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:595-598.
162. Pimentel M, Rossi F, Chow EJ, Ofman J, Fullerton S, Hassard P, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:221-4.
163. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:28-34.
164. Ponce J, Ortiz V, Maroto N, et al. High prevalence of heartburn and low acid sensitivity in patients with idiopathic achalasia. *Dig Dis Sci* 2011; 56:773-776.
165. Porter RF, Kumar N, Drapekin JE, et al. Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:763-768, e353.
166. Prakash C, Clouse RE. Wireless pH monitoring in patients with non-cardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:446-452.
167. Rao SS, Gregersen H, Hayek B, et al. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med* 1996; 124:950-958.
168. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, Haastrup PF, Larsen PV, Søndergaard J, Jarbøl DE. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia

- and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Feb; 50(2):162-9.
169. Richter J. Provocative tests in esophageal diseases. *Front Gastrointest Res* 1994; 22:188.
170. Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:S39-41.
171. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:435–442.
172. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, et al. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 349-356.
173. Rome IV. Functional Gastrointestinal Disorders: in 2 vol. / Drossman D.A. et al. – Rome Foundation, 2016.
174. Rosenstock A, Kushnir V, Patel A. Diagnostic yield in the evaluation of dysphagia. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:AB 287.
175. Rowley H, O'Dwyer TP, Jones AS, et al. The natural history of globus pharyngeus. *Laryngoscope* 1995; 105:1118-1121.
176. Russo MW, Gaynes BN, Drossman DA. A national survey of practice patterns of gastroenterologists with comparison to the past two decades. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29:339-343.
177. Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, et al. Patients with chest pain and occult gastro-esophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1998-2006.
178. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry - A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016; 48:1124–1135.

179. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43:542-547.
180. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1053-1061.
181. Savarino E, Zentilin P, Lo Cuoco D, Frazzoni M, De Bortoli N, Casini V, et al. Symptoms associated to weakly acidic reflux and esophageal motility abnormalities are more common than functional chest-pain in patients with non-cardiac chest pain refractory to ppi therapy. *Gut* 2012; 61(Suppl 3):A431.
182. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Annals of Gastroenterology*. 2017; 30(6):585-591.
183. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013; 48:473-482.
184. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. The reason for failure of on-demand PPI therapy in NERD patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Aug; 23(8):811.
185. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47:159-168.
186. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, Cestari R, Savarino V. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2685–2693.
187. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133:1787-1795.

188. Shapiro M, Green C, Bautista JM, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1084-1091.
189. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Symptom overlaps between functional heartburn, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome. 2014 May; 45(3):489-92.
190. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004 Jul; 53(7):1024-31.
191. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*. 2005 Apr; 54(4):449-54.
192. Sifrim D, Holloway RH, Silny J. et al. Non-acid gastroesophageal reflux // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120 – P. 436 [Abstract].
193. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61:1340-1354.
194. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, et al. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:868-874.
195. Sperber AD, Dekel R. Irritable bowel syndrome and co-morbid gastrointestinal and extra-gastrointestinal functional syndromes. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Apr; 16(2):113–119.
196. Szczesniak MM, Fuentealba SE, Cook IJ. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin J Pain* 2013; 29:70-77.
197. Tack J. Is there a unifying role for visceral hypersensitivity and irritable bowel syndrome in non-erosive reflux disease? *Digestion*. 2008; 78 Suppl 1:42-5.
198. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel

- syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2454-9.
199. Tang Y, Huang J, Zhu Y, Qian A, Xu B, Yao W. Comparison of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease with and without globus sensation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Dec; 109(12):850-855.
 200. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:13-22.
 201. Tougas G, Spaziani R, Hollerbach S, et al. Cardiac autonomic function and oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. *Gut* 2001; 49:706-712.
 202. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1607-13.
 203. Tsoukali E, Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J Neurogastroenterol Motil.* 2010 Jul; 16(3):258-64.
 204. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:230-236.
 205. Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:844-850.
 206. von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, et al. Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:543-551.
 207. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1222-1228.

208. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec; 102 (12):2767-76.
209. Xia HH, Lai KC, Lam SK, et al. Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:369-377.
210. Xiong F, Xiong M, Ma Z, Huang S, Li A, Liu S. Lack of association found between *Helicobacter pylori* infection and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a multicenter retrospective study. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:3059201.
211. Yang M, Li ZS, Chen DF, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26:326-331.
212. Yang M, Li ZS, Xu XR, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:292-299.
213. Yao X, Yang YS, Cui LH, Sun G, Peng LH, Wang WF, Hyder Q, Zhang XL. The overlap of upper functional gastrointestinal disorders with irritable bowel syndrome in Chinese outpatients: A multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep; 31(9):1584-93.
214. Yoshida N, Kuroda M, Suzuki T, et al. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58:2237-2243.
215. Zentilin P, Marabotto E, Pellegatta G, Coppo C, Furnari M, Savarino E, Savarino V. Complexity and diversity of gastroesophageal reflux disease phenotypes. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep; 63(3):198-204.
216. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2012; 61:501-506.

217. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1956-1963.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1

Симптомы индекса висцеральной чувствительности

	1 Категорически согласен	2 Во многом согласен	3 В какой- то степени согласен	4 В какой-то степени не согласен	5 Во многом не согласен	6 Категорически не согласен
1. Меня беспокоит, что бы я ни ел в течение дня, вздутие и чувство переполнения в животе усиливаются.	1	2	3	4	5	6
2. Я беспокоюсь, когда иду в новый ресторан.	1	2	3	4	5	6
3. Я часто обеспокоен проблемами пищеварения	1	2	3	4	5	6
4. Мне часто бывает трудно заниматься делами, поскольку не могу отключить себя от проблем в животе.	1	2	3	4	5	6
5. Я часто испытываю страх по поводу того, что у меня не будет нормальной дефекации.	1	2	3	4	5	6
6. По причине страха болей в животе, я редко пробую новую пищу.	1	2	3	4	5	6
7. Независимо от того, что я ем, я с равной вероятностью испытываю дискомфорт в животе.	1	2	3	4	5	6
8. Сразу, как только я начинаю испытывать боль в животе, я начинаю ощущать беспокойство или тревогу.	1	2	3	4	5	6
9. Когда я прихожу в ранее неизвестное место, первое, что я делаю – ищу туалет.	1	2	3	4	5	6
10. Я постоянно «стою на часах» в своих ощущениях в животе.	1	2	3	4	5	6
11. Я часто обеспокоен тем, что боли в животе могут быть проявлением серьезного заболевания.	1	2	3	4	5	6
12. Как только я просыпаюсь утром, я беспокоюсь, что у меня будет дискомфорт в животе в течение дня.	1	2	3	4	5	6
13. Когда я испытываю дискомфорт в животе, это пугает меня.	1	2	3	4	5	6
14. В стрессовых ситуациях живот меня часто подводит.	1	2	3	4	5	6
15. Я постоянно думаю о том, что происходит у меня в животе.	1	2	3	4	5	6