

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр питания,
биотехнологии и безопасности пищи

На правах рукописи

Морозов
Сергей Владимирович

Разработка системы диагностики и персонализированной дието- и
фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

3.1.30 - Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Исаков Василий Андреевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ.....	6
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
НАУЧНАЯ НОВИЗНА.....	10
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.....	11
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	13
ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.....	15
АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ	18
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ.....	21
СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ	21
СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ	23
ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА.....	23
1 ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	24
1.1 Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни..	26
1.2 Факторы патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	30
1.3 Инструментальная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и отдельных её проявлений.....	37
1.4 Естественное течение и формы заболевания.....	44
1.5 Участие молекулярных факторов в патогенезе ГЭРБ	46
1.6 Роль факторов питания в патогенезе и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	48
1.7 Резюме	78
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..	80
2.1 Методы исследования.....	80
2.1.1 Оценка жалоб и качества жизни пациентов	80
2.1.2 Оценка антропометрических показателей	82
2.1.3 Оценка фактического питания	83
2.1.4 Определение состава тела	83
2.1.5 Исследование энерготрат покоя	83
2.1.6 Эндоскопическое исследование	84

2.1.7	Суточная пищеводная рН-импедансометрия и суточная пищеводная рН-метрия.....	85
2.1.8	Манометрия пищевода высокого разрешения	87
2.1.9	Верификация диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	88
2.1.10	Подбор диетотерапии	89
2.2	Стандартные критерии отбора участников в исследование.....	90
2.3	Анализ распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	91
2.4	Оценка взаимосвязи пищевого статуса и клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	97
2.5	Изучение взаимосвязи алиментарных факторов с нарушениями моторики пищевода	99
2.6	Оценка структуры количественного потребления отдельных категорий пищевых продуктов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	101
2.7	Оценка влияния обогащения рациона пищевыми волокнами на показатели моторики пищевода	102
2.8	Разработка критериев диагностики рефлюкс-ассоциированных заболеваний гортани и глотки на основе регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса и оптимизация тактики лечения больных с рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом.....	105
2.9	Оценка локальной экспрессии генов провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке пищевода у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и её взаимосвязи с показателями моторики пищевода	110
2.10	Изучение взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода	112
2.11	Статистический анализ полученных данных.....	113
	ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	117
3.1	Оценка распространенности типичных симптомов ГЭРБ среди взрослого городского населения.....	117

3.2	Оценка взаимосвязи пищевого статуса и клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	134
3.3	Изучение влияния алиментарных факторов на показатели моторики пищевода	160
3.4	Оценка структуры количественного потребления отдельных категорий пищевых продуктов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	167
3.5	Оценка влияния пищевых волокон на показатели моторики пищевода и клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	174
3.6	Разработка критериев диагностики рефлюкс-ассоциированных заболеваний гортани и глотки на основе регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса и оптимизация тактики лечения больных с рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом....	180
3.7	Оценка локальной экспрессии генов, участвующих в реализации воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и её взаимосвязи с показателями моторики пищевода	194
3.8	Изучение взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода	199
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	208
	ГЛАВА 5. Разработка алгоритма многоуровневой диагностики и комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	233
5.1	Научное обоснование необходимости разработки алгоритма многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни...	233
5.2	Алгоритм многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни...	235
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	238
	ВЫВОДЫ.....	240
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	243
	СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....	245
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	249

СПИСОК ІЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРІАЛУ.....	285
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	292

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространённых хронических заболеваний органов пищеварения, характеризующееся спектром клинических проявлений, обусловленных желудочно-пищеводным рефлюксом, возникающим вследствие первичных нарушений моторики пищевода-желудочного перехода. В спектре его проявлений выделяют как «типичные» – пищеводные (изжога, отрыжка кислым, некоронарогенные боли за грудиной, рефлюкс-эзофагит и пр.), так и внепищеводные проявления – изменения других органов и систем (помимо пищевода), обусловленные гастроэзофагеальным рефлюксом (рефлюкс-ассоциированные - астма, хронический ларингит, повреждения эмали зубов и другие). Возможность развития осложнений – кровотечений из эрозий и язв, развитие пептических стриктур пищевода, формирование аденокарциномы пищевода подчеркивают необходимость совершенствования методов диагностики и лечения этого заболевания. Социальная значимость ГЭРБ обусловлена как прямыми затратами на лечение (в США они составляют более 10 млрд долларов в год только на проведение антисекреторной терапии), так и потерей дней трудоспособности, обусловленных заболеванием.

Несмотря на распространённость и высокую медицинскую и социальную значимость заболевания, остается ряд нерешенных вопросов, связанных как с диагностикой, так и с лечением.

Выбор оптимального алгоритма лечения ГЭРБ базируется на правильной диагностике формы заболевания, выявления полного спектра её проявлений. Однако как симптомы заболевания, так и эндоскопические изменения в ряде случаев могут быть обусловлены другими причинами, не связанными с желудочно-пищеводным рефлюксом (например, сходные проявления могут возникнуть при депрессии, эозинофильном эзофагите, приеме ряда лекарственных препаратов). Совершенствование диагностики с использованием новых высокотехнологичных методов, таких как суточная пищеводная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого

разрешения могут помочь более точно оценить взаимосвязь имеющихся у пациентов проявлений с гастроэзофагеальным рефлюксом. Однако в настоящее время не разработаны пороговые критерии для суточной пищеводной рН-импедансометрии, которые могли бы дать ответ на вопрос, имеются ли у пациента два (или несколько) сопутствующих заболевания, или клиническая картина обусловлена ГЭРБ (и изменения являются внепищеводными проявлениями этого заболевания).

Известно, что у ряда больных ГЭРБ течение заболевания характеризуется только наличием симптомов, а у других – и наличием повреждения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагит). При этом эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у большей части пациентов форма заболевания (эндоскопически негативная или рефлюкс-эзофагит) в случае отсутствия лечения остается стабильной с течением времени. Это свидетельствует о наличии разных механизмов патогенеза, участвующих в формировании этих двух форм болезни. Высказывались мнения об участии молекулярно-генетических факторов, в том числе провоспалительных цитокинов, однако, результаты исследования их сывороточной концентрации являются противоречивыми. Понимание механизмов, лежащих в основе формирования различных форм ГЭРБ, могло бы сформулировать более совершенные подходы к профилактике и лечению больных этим заболеванием.

Существующий стандарт лечения ГЭРБ подразумевает набор рекомендаций в отношении изменения образа жизни (исключение курения, употребления алкоголя, сон с приподнятым головным концом кровати, избегание ношения тугих поясов, наклонов туловища, в особенности после употребления пищи), коррекция диеты, назначение антисекреторных средств группы ингибиторов протонного насоса на длительный срок. Роль факторов питания и возможности коррекции диеты в терапии ГЭРБ изучены недостаточно и базируются на эмпирическом исключении провоцирующих факторов, в частности, острых и солёных блюд, пряностей и т.д.

Рекомендуется 3-5 разовое питание, рацион с повышенным количеством белка, последний прием пищи – не менее чем за 2-3 часа до сна. Эти рекомендации не основаны на детальном изучении нарушений пищевого статуса больных ГЭРБ, нет достаточных данных по оценке фактического питания у этих пациентов. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии лишь единичных интервенционных исследований с использованием модификации рациона для оценки влияния на факторы, лежащие в основе заболевания и его течение.

Всё это указывает на актуальность проведения исследований, направленных на дальнейшее изучение факторов патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, совершенствование методов её диагностики и оптимизации алгоритмов комплексного индивидуализированного лечения с использованием как фармакологических, так и диетологических подходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы было изучение факторов, определяющих формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, совершенствование методов диагностики и повышение эффективности лечения больных данным заболеванием.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди взрослого городского населения различных регионов России.
2. Изучить взаимосвязь между пищевым статусом пациента, показателями моторики пищевода, и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Изучить влияние коррекции нарушений пищевого статуса на эффективность комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
4. Определить пороговые значения характеристик высокого гастроэзофагеального рефлюкса для дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний и определить оптимальную длительность антисекреторной терапии рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита.
5. Изучить взаимосвязь локальной экспрессии генов слизистой оболочки пищевода, с нарушениями моторики пищевода и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
6. Изучить взаимосвязь молекулярных факторов с нарушениями моторики пищевода и различными вариантами течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

7. Разработать алгоритм диагностики и индивидуализированного лечения больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Новизна работы определяется тем, что:

- впервые изучена взаимосвязь между пищевым статусом пациента, показателями моторики пищевода, и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- впервые получены данные, подтверждающие участие алиментарных факторов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и продемонстрирована возможность коррекции течения заболевания за счет модификации рациона этой категории больных;
- впервые продемонстрирована возможность повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью за счет использования комбинированной терапии с учетом нарушений пищевого статуса пациентов;
- впервые изучена взаимосвязь локальной экспрессии генов слизистой оболочки пищевода с различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- впервые изучена взаимосвязь молекулярных факторов, таких как нейрокинин А и субстанция Р, с показателями моторной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью;
- впервые изучена роль высоких гастроэзофагеальных рефлюксов в формировании оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определены пороговые значения количества высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, продолжительности воздействия кислой среды и уровня закисления верхней трети пищевода для дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний ЛОР органов;

- впервые получены новые данные о необходимой длительности антисекреторной терапии рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита, что позволяет оптимизировать алгоритм лечения и контроля его эффективности у этой категории больных;
- получены данные о распространённости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых городских жителей, обращающихся за первичной амбулаторной медицинской помощью; на основании результатов исследования выделены группы с высокой вероятностью наличия заболевания;

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В ходе выполнения работы получены новые данные о патогенетических механизмах, обуславливающих различные варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основании изучения локальной экспрессии генов и ряда молекулярных факторов, влияющих на воспалительный ответ слизистой оболочки пищевода и формирование нарушений моторики пищевода.

Определены пороговые значения показателей суточной пищеводной рН-метрии с регистрацией количества и длительности высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, а также средних значений рН в проксимальных отделах пищевода, для определения взаимосвязи патологии ЛОР органов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Использование разработанных диагностических критериев в клинической практике позволило решить проблему дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний, обеспечить более эффективное лечение этой категории больных, что имеет важное значение для клинической практики.

Определена оптимальная длительность лечения больных рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом с использованием ингибиторов протонного насоса для достижения купирования проявлений этого состояния,

что позволило решить проблему оптимизации лечебной тактики и регламентировать алгоритм контрольного обследования основываясь на принципах медицины, основанной на доказательствах.

На основании полученных в ходе выполнения работы данных о роли факторов питания в патогенезе клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сформулированы новые научно обоснованные теоретические положения о базовых принципах коррекции рациона больных, разработан индивидуализированный подход к коррекции пищевого статуса в зависимости от выявленных нарушений.

Результаты интервенционных исследований по модификации рационов больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью позволили получить новые научно обоснованные данные о влиянии алиментарных факторов на показатели моторики пищевода и клинические проявления заболевания.

Полученные данные о распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди обращающихся за первичной медицинской помощью к участковому врачу-терапевту позволяют выделить группы населения с более высокой вероятностью наличия заболевания, что имеет важное социально-экономическое значение с точки зрения обеспечения планирования организационных и санитарно-просветительских мероприятий, а также использования этих данных при практической подготовке врачей, оказывающих первичную медицинскую помощь.

На основании полученных данных разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, позволяющий индивидуализировать терапию и обеспечить дифференцированную коррекцию проявлений заболевания в зависимости от выявленных нарушений пищевого статуса, молекулярно-генетических и исходных клинических данных.

Совокупность разработанных теоретических положений и практических рекомендаций позволяет решить научную и практическую проблему оптимизации диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной

рефлюксной болезнью. Использование результатов работы в клинической практике позволяет индивидуализировано подходить к оценке рисков наличия заболевания, усовершенствовать диагностические алгоритмы, сократить сроки лечения и добиться снижения прямых и непрямых затрат здравоохранения.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационную работу составляют восемь отдельных клинических наблюдательных исследований (одно – эпидемиологическое, два – интервенционных, три дескриптивных и два аналитических), посвященных изучению распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, особенностей питания больных различными формами заболевания, влияния алиментарных факторов на показатели моторики пищевода и формирование различных вариантов клинического течения болезни, роли молекулярных и генетических факторов в её патогенезе, а также возможностей современных высокотехнологичных методов исследования в инструментальной диагностике его проявлений.

Из исследований, включенных в диссертацию, для окончательного анализа использованы данные более 15 000 человек.

В ходе исследования проверялись несколько нулевых гипотез:

- гипотеза о том, что нарушения пищевого статуса участвуют в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни за счет влияния на показатели моторики пищевода и формирование предрасполагающих факторов для развития гастроэзофагеальных рефлюксов;

- что коррекция нарушений пищевого статуса позволит добиться повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью;

- что локальная экспрессия генов слизистой оболочки пищевода может участвовать в формировании различных форм клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (эрозивный эзофагит, неэрозивная

форма ГЭРБ);

- что высокий гастроэзофагеальный рефлюкс является фактором, обуславливающим развитие рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита;

- что разработка пороговых критериев параметров высокого рефлюкса позволит дифференцировать внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни со стороны ЛОР органов от сопутствующих заболеваний;

- что симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни часто встречаются среди взрослого городского населения и изучение распространенности симптомов позволит определить группы населения с высокой вероятностью наличия заболевания;

- что молекулярные факторы, такие как нейрокинин А и субстанция Р могут принимать участие в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни за счет влияния на моторику пищевода;

- что экспрессия генов, отвечающих за локальную воспалительную реакцию со стороны слизистой оболочки пищевода.

В работе использовались современные лабораторные и инструментальные методы исследований в соответствии с системой многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса пациентов «Нутритест-ИПЗ». Для оценки фактического питания использовался метод частотного анализа. Для диагностики нарушений моторики пищевода использовался метод манометрии пищевода высокого разрешения. Определение количества гастроэзофагеальных рефлюксов и их физико-химических свойств использовалась суточная пищеводная рН- и рН-импедансометрия. Для оценки взаимосвязи оториноларингологических проявлений с высоким гастроэзофагеальным рефлюксом использовались зонды, специально разработанные для целей работы. Исследование молекулярных факторов с возможным влиянием на моторику пищевода

(нейрокинин А, субстанция Р, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста, фактор роста соединительной ткани, комплементарный фактор) определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение локальной экспрессии генов, отвечающих за развитие воспалительного ответа в слизистой оболочке пищевода, осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для повышения надежности результатов в каждом из включенных в диссертационную работу аналитических исследований с участием больных различных категорий, формировалась контрольная группа или группа сравнения.

Статистическая обработка полученных данных в каждом исследовании проводилась после его завершения, одномоментно, с использованием методов непараметрического анализа.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

Изжога является часто встречающимся симптомом среди городских жителей России, обращающихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения (59,5% опрошенных). У 22,7% респондентов изжога возникает часто и постоянно (2 и более раз в неделю), что может с высокой вероятностью свидетельствовать о наличии у них гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Распространённость частой изжоги увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрастной группе 50-59 лет, в дальнейшем оставаясь на стабильных уровнях.

Избыток массы тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском наличия рефлюкс-эзофагита: ОР 1,55 [95%ДИ: 1,11; 2,15]. При этом, среди всех компонентов состава тела, более выраженная взаимосвязь с наличием рефлюкс-эзофагита прослеживается у относительного количества жировой массы (коэффициент корреляции R по Спирмену 0,56; $p < 0,05$).

Привычные рационы больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью характеризуются низкой кратностью приема пищи, высокой

энергетической ценностью, избыточным потреблением общего жира, общего белка и недостаточным потреблением пищевых волокон. Структура питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью является одним из факторов патогенеза заболевания. Выявлена прямая зависимость между калорийностью привычного рациона, потреблением жира и белков с количеством гастроэзофагеальных рефлюксов и наличием неэффективной моторики пищевода. Большое потребление этих нутриентов сопровождалось меньшими значениями давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, что увеличивает вероятность заброса содержимого желудка в пищевод. Недостаток пищевых волокон в рационе ассоциирован с меньшим давлением покоя нижнего пищеводного сфинктера, наличием неэффективной моторики пищевода и большим количеством гастроэзофагеальных рефлюксов.

Обогащение привычных рационов больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни частично растворимыми пищевыми волокнами (псилиум) позволило добиться достоверного уменьшения выраженности и частоты возникновения симптомов ГЭРБ, увеличения значений минимального давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, уменьшения количества гастроэзофагеальных рефлюксов через 10 дней от начала их приема.

Коррекция выявленных нарушений пищевого статуса больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в составе комбинированной терапии позволяет повысить эффективность лечения. Отсутствие приверженности диетотерапии является фактором риска отсутствия заживления повреждений слизистой оболочки пищевода в контрольные сроки (8 недель лечения): относительный риск отсутствия заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита составил 3,014 [95%ДИ 1,02; 8,9].

Регистрация высоких гастроэзофагеальных рефлюксов является важной для дифференциальной диагностики внепищеводных оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сопутствующих заболеваний. Пороговые значения количества

высоких рефлюксов (2-3 за сутки), средних значений рН на уровне верхней трети пищевода (6,3-6,4), длительности экспозиции кислоты (время с рН менее 4 25-45 секунд за сутки) могут быть использованы для подтверждения взаимосвязи патологии ЛОР органов с гастроэзофагеальным рефлюксом.

В случае подтверждения наличия рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита, курс антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса должен составлять не менее 8 недель, после чего следует провести оценку его эффективности. Проведение контрольной оценки в более ранние сроки представляется нецелесообразным, поскольку у части больных эффект от лечения может развиваться позже. При гипертрофической форме хронического фарингита высокий гастроэзофагеальный рефлюкс встречается чаще, чем при атрофической и смешанной.

У больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита локальная экспрессия генов интерлейкина 18, транскрипционного фактора GATA3 и уровни интегрального индекса воспаления выше, чем у больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что может свидетельствовать об участии молекулярно-генетических механизмов в формировании различных вариантов течения заболевания.

В ходе исследования получены новые данные об участии молекулярных механизмов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – выявлена достоверная прямая взаимосвязь средней силы между ключевыми параметрами суточной пищеводной рН-импедансометрии, использующихся для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, количество гастроэзофагеальных рефлюксов) с концентрацией субстанции Р. Кроме того, выявлена достоверная прямая взаимосвязь сывороточной концентрации субстанции Р и нейрокинина А с количеством длительных гастроэзофагеальных рефлюксов (более 5 минут). Наряду с отсутствием достоверных отличий в концентрации этих веществ в сыворотке крови в группах больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита и без повреждений

слизистой оболочки пищевода, это может свидетельствовать о вовлеченности указанных молекулярных факторов в формирование нарушений моторики пищевода, лежащих в основе патогенеза заболевания вне зависимости от воспалительных изменений в пищеводе.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена соблюдением нормативов клинического исследования, принципов надлежащей клинической практики и доказательной медицины, представительностью выборок, качественным анализом обширного первичного материала, использованием современных методов исследования, методичностью исследовательских процедур и применением современных методов статистической обработки данных. Полученные результаты являются оригинальными и согласуются с современными представлениями о данной проблеме.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Основные научные результаты диссертационного исследования изложены в 123 публикациях, из которых 33 – статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и в международных базах данных Scopus, Web of Science, 88 – в материалах конференций. Также издано 2 главы в монографиях, 1 пособие для врачей и 5 методических рекомендаций.

Основные положения работы доложены и обсуждены на следующих Российских и международных научных конференциях:

XII Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием «Питание и здоровье», 29 ноября – 01 декабря 2010, Москва, Россия;

18-й Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе, 23-27 октября 2010 г, Барселона, Испания;

10-м съезде Организации по изучению пищевода (OESO), 28-31 августа 2010, Авиньон, Франция;

13-м Славяно-Балтийском научном форуме "Санкт-Петербург - Гастро-2011», 18-20 мая 2011, Санкт-Петербург, Россия;

XIV Всероссийском Конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием «Алиментарно-зависимая патология: предикативный подход» 3-5 декабря 2012 г., Москва, Россия;

Международном съезде по нейрогастроэнтерологии и моторике, 6-8 сентября 2012 г., Болонья, Италия;

XV Всероссийском конгрессе диетологов и нутрициологов с международным участием «Здоровое питание: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям» 2-4 июня 2014 г., Москва, Россия.

44-й сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов», 1-2 марта 2018, Москва, Россия;

9-м конгрессе по Пробиотикам, пребиотикам и новым пищевым продуктам. «Нутрицевтики и растительные продукты для питания, здоровья человека и микробиоты», 10-12 сентября 2017, Рим, Италия;

Конгрессе «Nutrition 2018», 1-6 июня 2018, Бостон, США;

XVII Всероссийском конгрессе с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание», 29–31 октября 2018 г., Москва, Россия;

16-м конгрессе Международного общества по изучению заболеваний пищевода (ISDE), 16-19 сентября 2018, Вена, Австрия;

3-м конгрессе Федерации нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM), 29 августа – 01 сентября 2018, Амстердам, Нидерланды;

II школе молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» 23-25 октября 2019 г., Москва, Россия;

Конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике «NeuroGastro 2019», 5-7 сентября 2019, Лиссабон, Португалия;

46-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Генетика в гастроэнтерологии: возможности и перспективы», 27-28 февраля 2020 г, Москва, Россия.

28-й Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе, 11-13 октября 2020 г, онлайн-мероприятие;

47-й научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология в меняющейся реальности» 04 марта 2021 г., Москва, Россия;

13-м конгрессе Европейского общества отоларингологов, 28 мая 2021, онлайн мероприятие (Германия).

Международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике «NeuroGASTRO 2021», 2–4 сентября 2021, онлайн мероприятие (Болонья, Италия);

Всемирном конгрессе гастроэнтерологов (World Congress Gastroenterology), 9-11 декабря 2021, онлайн мероприятие (Прага, Чехия);

17-м Всемирном конгрессе по болезням пищевода (ISDE), 25-30 сентября 2021 г., онлайн мероприятие;

48-й Научной сессии ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем» 3-4 марта 2022 г., Москва, Россия;

29-м Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" 04-07 апреля 2022 г. Москва, Россия;

Международной конференции по заболеваниям органов пищеварения (DDW), 21-24 мая 2022 г, онлайн мероприятие (Сан-Диего, США);

30-й Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе (UEGW), 8-11 октября 2022 г, Вена, Австрия;

18-м конгрессе Международного общества по болезням пищевода (ISDE), 26-28 сентября 2022 г., Токио, Япония.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные работы внедрены в практическое здравоохранение и учебный процесс, описаны в 5 методических рекомендациях, одобренных на заседании профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденных главным внештатным специалистом диетологом Минздрава РФ, главным внештатным специалистом гастроэнтерологом Минздрава РФ. Разработанные алгоритмы ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью внедрены в клиническую практику отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД СОИСКАТЕЛЯ

Соискателем лично выполнен критический анализ данных ранее опубликованных материалов по заявленной теме, определены цель и задачи исследования, разработаны подходы к решению поставленных задач, проведены сбор первичного материала и анализ полученных данных. Автор диссертационной работы теоретически обобщил результаты исследований, написал все разделы диссертации, сформулировал выводы и практические рекомендации.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

В соответствии с паспортом научной специальности 3.1.30 – «Гастроэнтерология и диетология», охватывающей изучение заболеваний органов пищеварительной системы, диссертационное исследование посвящено актуальной для теоретической и практической гастроэнтерологии проблеме - определению патогенетических факторов и разработке комплексного лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Полученные результаты характеризуют роль молекулярно-генетических и алиментарных факторов в развитии различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В работе определены критерии диагностики внепищеводных (оториноларингологических) проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также особенности нарушений моторики пищевода у больных различными формами заболевания. Разработанные алгоритмы комбинированной терапии позволяют оптимизировать тактику ведения пациентов с данным заболеванием.

Таким образом, диссертация соответствует следующим пунктам раздела Направления исследований паспорта специальности 3.1.30. – «Гастроэнтерология и диетология»:

- п. 5. Состояние других систем при заболеваниях органов пищеварения;
- п. 6. Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения;
- п. 8 Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
- п. 15. Теоретическое и клиническое обоснование новых подходов к организации диетического профилактического и диетического лечебного питания при различных заболеваниях в лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждениях, в том числе к организации нутритивной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии;
- п. 17. Диагностика нарушений пищевого статуса человека, основанная на характеристике фактического питания, особенностей физического развития, антропометрических показателей, состава тела, метаболического статуса, биомаркеров и генотестирования;

п. 19. Разработка принципов и подходов к профилактике и диетотерапии заболеваний на основе анализа пищевого статуса с использованием методов нутригеномики, нутрипротеомики, нутриметаболомики и нутримикробиомики.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, 5 глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников литературы, одного приложения. Работа изложена на 299 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 48 таблицами. Список литературы содержит 327 источник, из которых 37 – кириллицей, и 290 – латиницей.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1968 г.) и ее последующих изменений. Обследование участников в соответствии с протоколом исследования, проводилось после получения от них письменного добровольного информированного согласия. Проведение исследований и формы информированного согласия участников были одобрены Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из заболеваний, внимание к которому не ослабевает, а количество научных публикаций, описывающих различные аспекты его патогенеза, клинического течения и подходов к лечению растёт год от года (рисунок 1). Хотя активное изучение этой болезни происходит на протяжении последнего времени, с его проявлениями человечество сталкивалось на протяжении всей своей истории. Упоминания проявлений ГЭРБ встречаются в дошедших до нашего времени манускриптах периода античности – Галеном было описано воспаление пищевода и отмечена его взаимосвязь с развитием таких симптомов как отрыжка кислым и изжога [1]. В Талмуде (II-IV вв. н.э.) отражены некоторые симптомы ГЭРБ, а также упоминание взаимосвязи между патологией органов дыхания и нарушением пищеварения, что не противоречит текущим представлениям о наличии у заболевания внепищеводных проявлений [2-3].



Рисунок 1. Результаты анализа ежегодного количества публикаций при выполнении запроса по ключевым словам «gastroesophageal reflux disease» в поисковой системе PubMed [4].

ГЭРБ занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения и вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней, что подчеркивает её высокую социальную значимость [5-6]. Экономические исследования свидетельствуют о том, что лекарственные препараты, выписываемые для лечения ГЭРБ (в основном – ингибиторы протонного насоса (ИПН)), составляют более половины в структуре назначений при всех болезнях органов пищеварения [7-8]. При этом только прямые расходы здравоохранения на лечение ГЭРБ в США составляют более 10 миллиардов долларов в год [9-10].

Число ежегодно выявляемых в мире случаев ГЭРБ выросло с 1990 по 2019 годы на 77,5%: с 441,6 [95% доверительный интервал (95%ДИ): 383,5-496,8] млн в 1990 г. до 784,0 [689,6–876,5] млн в 2019 г. [11]. Увеличивается и длительность нетрудоспособности, связанной с заболеванием – за тридцатилетний период она стала дольше на 77,2%, увеличившись с 3,4 [95%ДИ 1,8–6,1] млн человеко-лет в 1990 году до 6,0 [95%ДИ 3,1–10,8] млн человеко-лет в 2019 г [7,12]. Авторами исследования отмечено, что только в период с 2015 по 2019 гг. этот показатель ежегодно увеличивался на 0,56 [0,30–0,82] человеко-лет [11]. Наличие такого тренда может свидетельствовать об отсутствии возможности на данном этапе преломить тенденцию к росту заболеваемости ГЭРБ, и обеспечить оптимальное лечение проявлений заболевания.

В то же время, результаты мета-анализа данных 36 публикаций (общее число участников исследований 170570 человек) свидетельствуют о том, что средняя распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в мире составляет 14,1% [95%ДИ 12,2% – 16,1%] (рисунок 2) [13].

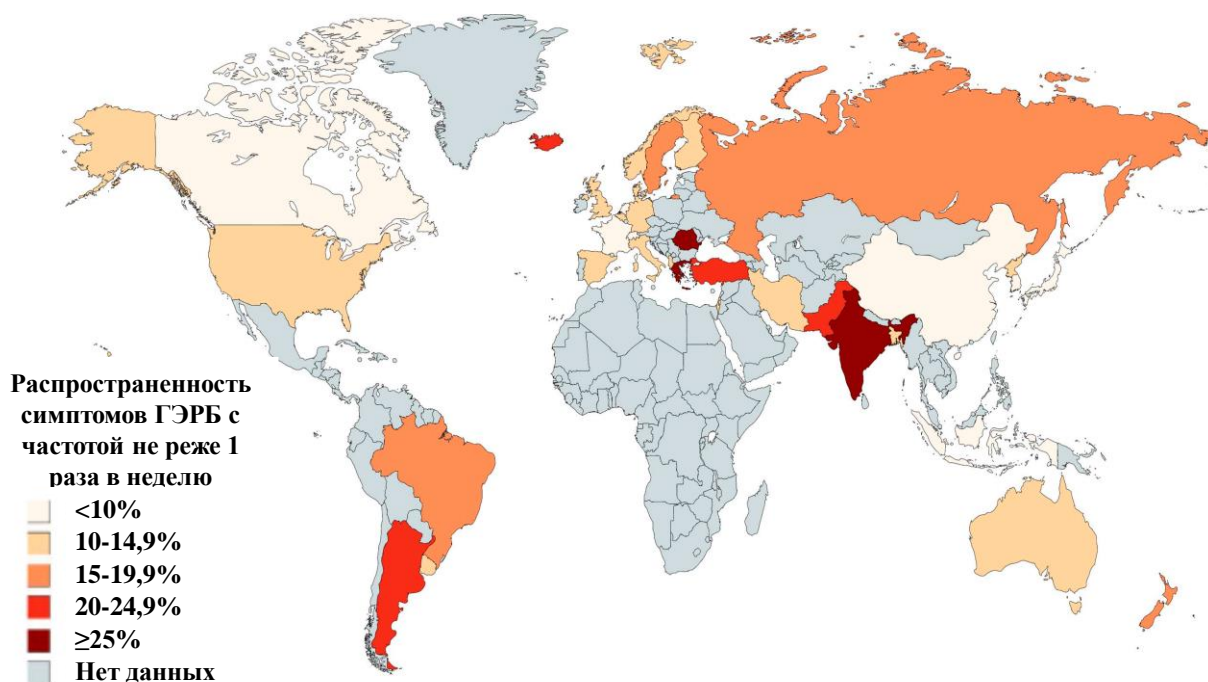


Рисунок 2. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с частотой возникновения не реже 1 раза в неделю (цит. по [13]).

Как видно из рисунка, распространенность проявлений заболевания выражено отличается в различных странах и регионах планеты. При этом тесной зависимости от уровня экономического благополучия не наблюдается, и даже в географически близких регионах различия в распространенности ГЭРБ оказываются весьма существенными. Соответственно, изучение различных аспектов эпидемиологии ГЭРБ, патогенеза её проявлений, разработка более совершенных подходов к диагностике и лечению по-прежнему являются актуальными.

1.1 Определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Что же такое гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь? Традиционно, этот термин используется для обозначения «недуга у всех лиц, которые подвержены риску физических осложнений желудочно-пищеводного рефлюкса или которые испытывают клинически значимое ухудшение самочувствия (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после того, как проведены адекватные действия, чтобы удостовериться в их

доброкачественном характере» (соглашение Генвальской рабочей группы экспертов (Genval workshop report), 1999 г.) [14]. Клиническая значимость, упомянутая в определении, подразумевала частоту возникновения симптомов – в случае частого их возникновения качество жизни пациента ухудшается. Согласно положению 11 соглашения, «наличие ГЭРБ вероятно тогда, когда изжога [ключевой симптом заболевания] возникает два или более дней в неделю, исходя из негативного влияния частоты этого симптома на самочувствие (качество жизни)». Это определение послужило основой для исследований, проведенных в первом десятилетии XXI века, и в которых оценивалась распространенность преимущественно типичных симптомов заболевания и практически не учитывалась возможность с одной стороны – бессимптомного течения заболевания, а с другой – того, что в ряде случаев сходные симптомы могут возникать и при других заболеваниях, не связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

В то же время, определение, принятое международной группой экспертов в Монреале (Монреальское определение и классификация проявлений ГЭРБ), в соответствии с которым «ГЭРБ – это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает неприятные симптомы и / или осложнения» позволило трактовать временные рамки более свободно, поскольку акцент сместился не на наличие симптома и частоту его возникновения, а на то, насколько симптом является значимым для пациента [15]. Так, в положении 5 указано, что «в популяционных исследованиях легкие симптомы, возникающие 2 или более дней в неделю, или умеренные / тяжелые симптомы, возникающие более 1 дня в неделю, часто считаются пациентами значимыми». Учитывая отсутствие объективных маркеров тяжести симптомов, в большинстве исследований конца первого – начала второго десятилетия текущего века критерием наличия заболевания явилась частота возникновения симптомов 1 и более раз в неделю. В клинической практике решение вопроса о «значимости» симптомов рекомендовалось оставить на усмотрение пациента.

В указанном согласительном документе впервые предложена классификация проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, согласно которой все они подразделяются на пищеводные (клинические проявления и синдромы повреждения структуры пищевода), а также внепищеводные – это любые проявления со стороны других органов и систем (помимо пищевода), патогенетически связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом (рисунок 3).



Рисунок 3. Монреальская классификация проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (цит. по [15]).

Согласно Монреальской классификации, внепищеводные проявления ГЭРБ подразделяются на те, у которых связь с гастроэзофагеальным рефлюксом установлена (т.е. многочисленные исследования подтверждают возможную роль гастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе этих

проявлений) и проявления, связь которых с гастроэзофагеальным рефлюксом предполагается (то есть описана возможная взаимосвязь этих состояний с гастроэзофагеальным рефлюксом, однако, механизмы верификации его влияния на патогенез не разработаны). Отсутствие разработанных диагностических критериев верификации взаимосвязи этих проявлений обуславливает актуальность исследований в данном направлении.

Положения Римских критериев функциональных заболеваний органов пищеварения IV пересмотра (2016 г), относящиеся к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, учитывают наличие у пациента типичных симптомов заболевания (таких как изжога) в течение полугода, «актуальность» симптомов в течение не менее чем трех месяцев, однако, не учитывают причинно-следственную связь этих симптомов с гастроэзофагеальным рефлюксом [16]. Изжога, хотя и является наряду с отрыжкой кислым наиболее частым и основным проявлением ГЭРБ, может быть обусловлена и другими причинами (например, дисфункция вегетативной нервной системы, депрессия и пр.). Положения Римских критериев IV пересмотра, хотя и вносят важные уточнения в определение ГЭРБ как хронического заболевания, в эпидемиологических исследованиях имеют ограниченное значение [17].

Ни одно из опубликованных к настоящему моменту международных или Российских соглашений по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не включает аспекты патогенеза заболевания, что создает предпосылки к неправильной трактовке проявлений, недооценке их распространенности и обуславливает сложности лечения [18-19]. Например, согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению

слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нём дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндроклеточной метаплазии [20]. Существенными недостатками этого определения являются отсутствие упоминания возможности спектра внепищеводных проявлений, а также «первичности» моторных нарушений желудочно-пищеводной зоны, что позволяет отнести к ГЭРБ те проявления, которые могут возникать вследствие приема лекарственных препаратов или являются осложнениями проведенного оперативного вмешательства (например, бариатрическая хирургия или резекция желудка).

При выполнении собственных исследований учитывались актуальные определения и диагностические критерии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также предпринимались все возможные усилия для исключения состояний со сходными клиническими проявлениями, но не связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В эпидемиологической части настоящей работы, для исследования распространенности ГЭРБ использовался более строгий критерий частоты возникновения симптомов (2 и более раз в неделю) чтобы нивелировать субъективность оценки выраженности симптомов.

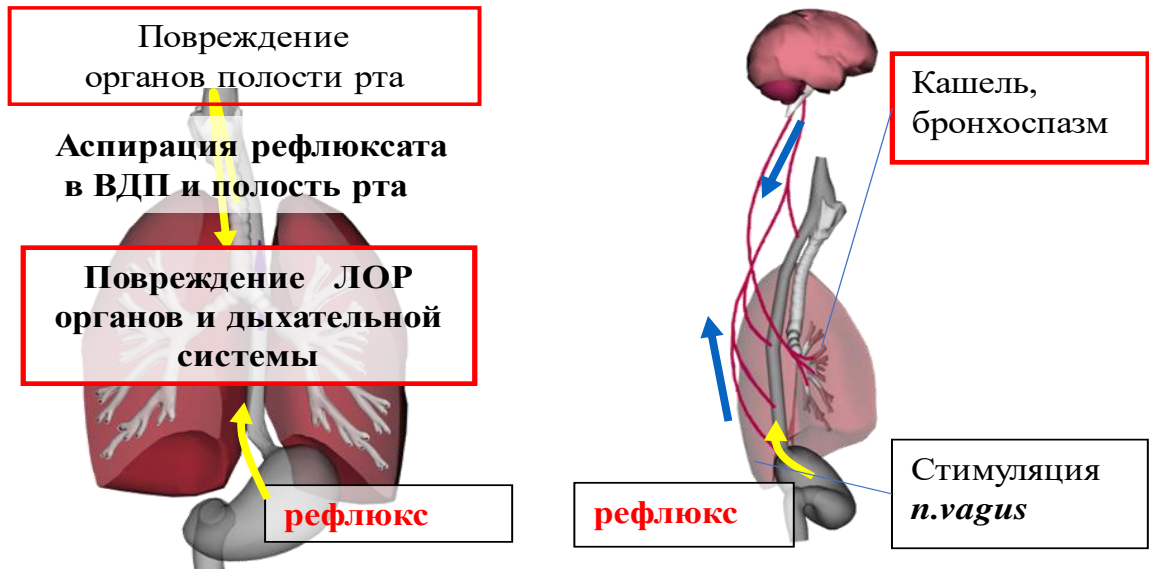
1.2 Факторы патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Современные представления о патогенезе ГЭРБ предполагают, что основным фактором, способствующим развитию проявлений заболевания, является первичное нарушение моторики зоны желудочно-пищеводного перехода, сопровождающееся развитием регулярно повторяющихся забросов в пищевод желудочного содержимого и воздействием его на слизистую оболочку пищевода [21]. Реализация этого механизма возможна за счет нескольких факторов, основным из которых является увеличение количества кратковременных (преходящих) расслаблений нижнего пищеводного

сфинктера (КРНПС) [22]. Хотя сами по себе кратковременные расслабления нижнего пищеводного сфинктера являются физиологическим явлением, в случае увеличения их частоты и продолжительности существует значительно более высокий риск возникновения заброса содержимого желудка в пищевод. Регуляция КРНПС происходит за счет рефлекторных механизмов, опосредованных блуждающим нервом: стимуляция механорецепторов в мышечной стенке желудка приводит возникновению сигналов, передающихся в дорсальное ядро продолговатого мозга, откуда эфферентные сигналы, передающиеся по двигательным ветвям *n. vagus* обуславливают расслабление гладкой мускулатуры нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [24-26]. В физиологических условиях, КРНПС служат для удаления из желудка избытка воздуха, заглатываемого с пищей. Однако в случае избыточного внутрижелудочного и внутриабдоминального давления, а также при замедлении эвакуации содержимого из желудка вероятность возникновения рефлюксов и их количество увеличиваются [27-29]. Дополнительным механизмом, обуславливающим нарушение моторики пищеводно-желудочного перехода является наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), наличие которой способствует ослаблению запирающей функции пищеводно-желудочного перехода [30]. Традиционно считается, что воздействие рефлюксата на слизистую оболочку пищевода может способствовать разрушению плотных межклеточных соединений многослойного плоского эпителия, способствуя возникновению эрозий и язв. Кроме того, воздействие содержимого желудка на хеморецепторы, находящиеся в подслизистом слое слизистой оболочки пищевода, способствует возникновению возбуждения, передающегося по афферентным (сенсорным) волокнам блуждающего нерва в продолговатый мозг и далее, за счет передачи сигнала в кору головного мозга, восприятию раздражения с формированием ощущений в виде изжоги или жжения за грудиной [31-32].

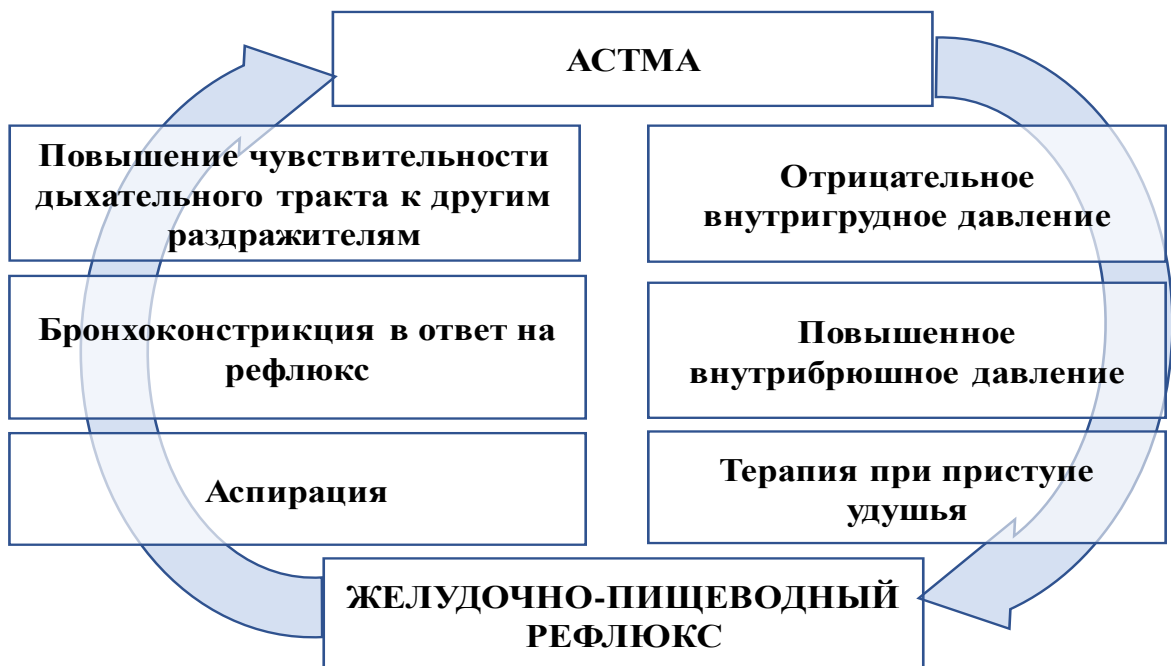
Внепищеводные проявления ГЭРБ могут формироваться за счет нескольких механизмов (рисунок 4).

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕПИЩЕВОДНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЭРБ



А. Непосредственное воздействие рефлюксата на слизистую оболочку

Б. Рефлекторный механизм, опосредованный *n. vagus*



В. «Порочный круг» при внепищеводных проявлениях ГЭРБ

Рисунок 4. Механизмы формирования внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (адаптировано по [34,35])

Примечания – ВДП – верхние дыхательные пути; рефлюкс – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Наиболее часто внепищеводные проявления ГЭРБ формируются за счет высокого распространения рефлюксата и попадания его на слизистую оболочку органов ротовой полости и дыхательной системы (рисунок 4А). Этот путь, с развитием высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВГЭР) является типичным, например, для рефлюкс-ассоциированного ларингита и формирования эрозий эмали зубов. Для других проявлений, таких как хронический кашель и рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма, описан и рефлекторный механизм. Он инициируется с рецепторного аппарата слизистой оболочки пищевода и, за счет участия ветвей блуждающего нерва, через продолговатый мозг, замыкается на гладкой мускулатуре дыхательного тракта (рисунок 4Б) [33]. При этом возможно формирование «порочного круга»: увеличение давления в брюшной полости при кашле может способствовать возникновению заброса содержимого желудка в пищевод, что, в свою очередь, провоцирует кашель (рисунок 4В). Предполагается наличие и гуморального механизма, при котором воздействие рефлюксата на слизистую оболочку пищевода приводит к повреждению её поверхностных слоёв с находящимися там нервными окончаниями, высвобождение тахикининов (как, например, нейрокинин А и субстанция Р), попадание их в кровоток и последующее воздействие на гладкую мускулатуру и капилляры дыхательного тракта, в результате чего может формироваться приступ одышки и кашля (теория «нейрогенного воспаления») [33].

Наличие разнообразных механизмов формирования внепищеводных проявлений ГЭРБ обуславливает трудность их диагностики и оценки распространённости в популяционных исследованиях, что предопределило выделение внепищеводных проявлений с установленной взаимосвязью и тех, связь которых с гастроэзофагеальным рефлюксом предполагается [15]. Например, для таких состояний, как бронхиальная астма, хронический ларингит и хронический кашель взаимосвязь с ГЭРБ подтверждается данными эпидемиологических исследований. Так, результаты систематического обзора

литературных данных (28 исследований) свидетельствуют о том, что частота встречаемости симптомов ГЭРБ у больных бронхиальной астмой составляет 59,2%, в то время как в контрольной группе (без бронхиальной астмы) – лишь 38,1% ($p < 0,01$) [36]. Относительный риск выявления изжоги и/или отрыжки кислым у больных бронхиальной астмой (Норвегия, $n=65360$ человек) составил 1,6 (95%ДИ от 1,4 до 1,9) [37]. По данным исследования, проведенного в Великобритании, частота выявления заболеваний легких была выше на 40% среди пациентов, испытывающих изжогу и отрыжку кислым – относительный риск пульмонологической патологии у них составил 1,4 (95%ДИ от 1,0 до 2,1) в сравнении с теми, кто не испытывал симптомы ГЭРБ [38].

В международном многоцентровом проспективном исследовании ProGERD ($n=6215$), хронический кашель выявлен у 13,3%, бронхиальная астма у 4,5%, а признаки хронического ларингита у 10,6% больных ГЭРБ [39]. Авторами этой работы отмечено, что при наличии рефлюкс-эзофагита вероятность выявления заболеваний дыхательного тракта и ЛОР-органов была меньше, чем в группе НЭРБ: отношение шансов (ОШ) составило 0,89 (95%ДИ от 0,6 до 1,33) для хронического кашля и ОШ 0,82 (95%ДИ от 0,51 до 1,34) для хронического ларингита, соответственно. При контрольном обследовании через 2 года, на фоне лечения эзомепразолом 40 мг в сутки, купирование хронического кашля отмечено у 63%, а хронического ларингита – у 74% тех пациентов, которые испытывали эти симптомы исходно. При этом в ходе исследования терапия по поводу отоларингологической и пульмонологической патологии пациентам не назначалась. Через 5 лет от начала исследования были доступны данные 2886 человек, среди них у 385 (13,3%) *исходно* был выявлен хронический кашель, у 131 (4,5%) – бронхиальная астма и у 307 (10,6%) – признаки хронического ларингита. При контрольном обследовании хронический кашель сохранялся у 4% общей популяции обследуемых, купирование его произошло у 9%, и в то же время у 9% больных хронический кашель развился впервые [40]. У 2% доступной

контрольному обследованию когорты пациентов, симптомы астмы диагностированы как в исходной точке, так и через 5 лет наблюдения; у 3% - имевшиеся симптомы не были выявлены при контрольном обследовании, однако у 6% признаки астмы выявлены лишь в конце исследования. Признаки ларингита выявлены как вначале, так и в конце исследования у 7% наблюдаемых; у 8% популяции имевшиеся симптомы купировались к окончанию исследования; однако у 7% больных патология гортани определялась лишь в конце периода наблюдения. Выявленные находки отражают то положение вещей, которое можно выявить и в рутинной практике. Безусловно, на развитие оториноларингологических и пульмонологических заболеваний у больных ГЭРБ может влиять не только гастроэзофагеальный рефлюкс, но и множество внешних факторов (воздействие патогенов, пылевое, химическое, температурное воздействие и другие). Поэтому авторами цитируемой работы был проведен анализ возможной взаимосвязи сопутствующей патологии с ГЭРБ. Было выявлено, что у больных с сохраняющимся кашлем частота возникновения симптомов ГЭРБ выше в сравнении с теми, у кого кашель был купирован (ОШ 1,04; 95%ДИ 1,01–1,06, $p=0,005$). Эти пациенты были вынуждены чаще прибегать к приему ингибиторов протонного насоса, в связи с чем вероятность наличия хронического кашля среди постоянно принимающих препараты этой группы была выше: ОШ 1,71 [95%ДИ 0,98-3,0, $p=0,06$] в сравнении с теми, кто не использовал антисекреторные средства или делал это нерегулярно. Отношение шансов выявления хронического кашля у больных РЭ составила 1,55 (95%ДИ от 1,04 до 2,30; $p=0,030$) в сравнении с группой НЭРБ. Для *хронического ларингита* была выявлена взаимосвязь с длительностью анамнеза ГЭРБ: при длительности анамнеза от 1 до 5 лет, ОШ выявления ларингита составило 5,53 (95%ДИ от 1,76 до 17,49, $p=0,003$), в сравнении с теми, у кого длительность анамнеза была менее 1 года. Авторами не выявлено факторов, которые были взаимосвязаны с сохранением проявлений астмы или появлением новых случаев этого заболевания у больных ГЭРБ [40].

Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что несмотря на имеющиеся эпидемиологические параллели между проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и заболеваниями дыхательного тракта, достоверно оценить распространенность внепищеводных проявлений ГЭРБ в настоящее время затруднительно из-за отсутствия диагностических критериев. Этот фактор обуславливает и немногочисленность исследований в этом направлении.

В отношении других заболеваний ЛОР-органов, например, хронического фарингита, эпидемиологическая взаимосвязь с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ещё менее очевидна [41]. Результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что фактор высокого гастроэзофагеального рефлюкса может влиять на развитие данного патологического состояния за счет прямого воздействия рефлюксата на слизистую оболочку глотки. Так, N. Kamargiannis *et al* в своей работе с использованием рН-метрии продемонстрировали, что ВГЭР выявлялся более часто у пациентов с хроническим фарингитом и отёком Рейнке, в сравнении с группой без этой патологии ЛОР органов - ОШ составило 3,0, [95%ДИ от 0,9 до 9,8, $p < 0,001$] [42]. Кроме того, у пациентов с хроническим фарингитом неясной этиологии, симптомы ГЭРБ выявлялись чаще, чем в группе без фарингита, при этом наличие изжоги и отрыжки кислым предопределяло купирование хронического фарингита после курса лечения ингибиторами протонного насоса [43]. Неоднозначность результатов исследований взаимосвязи хронического фарингита с гастроэзофагеальным рефлюксом может определяться тем, что лишь в небольшом количестве исследований использовались достоверные методы верификации патологического ГЭР (в том числе ВГЭР). Не исключено, что ВГЭР имеет разную значимость для формирования различных форм хронического фарингита - атрофической, гипертрофической и смешанной (объединяющей как признаки атрофии, так и гипертрофии слизистой оболочки глотки). Воздействие рефлюксата на слизистую оболочку глотки у разных больных может формировать

определенный тип ответной реакции. Так, например, в исследовании JH Kim *et al* было продемонстрировано, что воздействие рефлюксата на слизистую оболочку глотки сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных факторов (трансформирующий фактор роста $\beta 1$, индуцибельная NO-синтаза), активацией моноцитов и лимфоцитов и формированием гипертрофии слизистой оболочки [44]. Несмотря на то, что лечение с назначением антисекреторных средств группы ИПН по поводу имеющихся симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у ряда пациентов приводило к купированию проявлений хронического фарингита, вопросы подтверждения взаимосвязи с ГЭРБ, роли ВГЭР в развитии различных форм хронического фарингита, а также необходимые сроки антисекреторной терапии (в случае подтверждения взаимосвязи с ГЭРБ) остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения [45].

1.3 Инструментальная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и отдельных её проявлений

Суточная пищеводная рН-метрия долгое время являлась единственным методом, позволяющим выявить наличие ГЭР и установить их взаимосвязь с симптомами заболевания [46-47]. Гастроэзофагеальные рефлюксы могут наблюдаться и в физиологических условиях, поэтому важно определить те характеристики рефлюкса, которые не являются нормой и приводят к развитию клинических проявлений. Исследования, проведённые в девяностые годы прошлого века, позволили определить, что количество рефлюксов более 50 за сутки, и доля времени суток с рН <4 в нижней трети пищевода более 5% являются факторами, от которых зависит появление симптомов и вероятность выявления РЭ [47-48]. Аналогичная зависимость была продемонстрирована в отношении и других параметров, таких как количество длительных (более 5 минут) рефлюксов, средние значения рН в нижней трети пищевода. С учетом этих данных были предложены интегральные системы оценки (например, индекс ДеМеестер), включающие те параметры суточной рН-метрии, которые

считались ассоциированными с большей вероятностью повреждения слизистой оболочки пищевода и наличием симптомов у пациента [49]. Однако в последующем оказалось, что наиболее воспроизводимыми из них являются доля времени суток с $\text{pH} < 4$ (время экспозиции кислоты, ВЭК) и, в меньшей степени – количество рефлюксов, регистрируемых за сутки [50]. К сожалению, суточная pH -метрия сопряжена с возможностью артефактов, обусловленных приемом кислой пищи (которые трудно отличить на записи от кислого рефлюкса), «дрейфом значений pH » вследствие потери стабильности ответа на изменение pH среды с течением времени у хлорсеребряных или сурьмяных pH -электродов, традиционно использующихся для записи, а также возможностью смещения зонда во время исследования [51]. Внедрение технологии, позволяющей регистрировать изменения электрического сопротивления (импеданса) между несколькими смежными датчиками, расположенными на зонде, позволило повысить точность выявления гастроэзофагеального рефлюкса до 90%, определять, насколько высоко распространяется рефлюксат в просвете пищевода, и выделить субкатегории рефлюксов в зависимости от состава (жидкостной, газовый, смешанный) и кислотности (кислый, слабокислый, некислый) [52]. Критерии диагностики этих типов рефлюксов были приняты соглашением международной группы экспертов в г. Порто в 2002 году [53]. В этом же соглашении согласованы критерии диагностики отдельных типов рефлюксов. При этом для кислых рефлюксов были предложены пороговые значения pH менее 4, для слабокислых – значения pH от 4 до 7, а для некислых – значения pH более 7. Оказалось, что слабокислые и некислые рефлюксы могут иметь важное значение в развитии проявлений отдельных форм ГЭРБ. Кроме того, определение взаимосвязи симптомов заболевания с некислыми рефлюксами позволило говорить о феномене гиперчувствительности в развитии проявлений заболевания [54].

Накопленный опыт использования суточной пищеводной pH -импедансометрии позволил установить, что значения основных параметров,

таких как ВЭК у больных с частыми симптомами ГЭРБ варьировали от 3,9% до 7,2%, а у больных с рефлюкс-эзофагитом в пределах 9,6%-27,6% [55-58]. В отношении количества ГЭР, оказалось, что практически у всех пациентов, у которых удалось достичь купирования симптомов после проведения антирефлюксной операции, оно составляло менее 80 за сутки. С другой стороны, у тех, кто никогда или крайне редко испытывал симптомы ГЭРБ, количество рефлюксов за сутки в 95% случаев было менее 40 [59-60].

Эти данные позволили группе экспертов по диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в 2017 пересмотреть рекомендации Порто для критериев патологического рефлюкса, определяемого при помощи суточной пищеводной рН-импедансометрии и рекомендовать использовать значения ВЭК менее 4% как исключаяющие ГЭРБ, а значения более 6% как подтверждающие наличие заболевания [61-63]. В неясных случаях предложено использовать количество рефлюксов (со значениями менее 40 - соответствующими норме, а количество 80 и более – относящимися к патологии). К дополнительным критериям также отнесены индексы определения взаимосвязи симптомов и рефлюксов – «индекс симптомов» и «вероятность ассоциации симптомов с рефлюксом». «Индекс симптомов» – это соотношение количества симптомов, зарегистрированных в двухминутный интервал после эпизода гастроэзофагеального рефлюкса, к общему количеству рефлюксов; пороговый критерий для определения патологии соответствует значениям этого параметра 50% и более [64-65]. Вероятность ассоциации симптомов с рефлюксом является статистическим параметром, определяемым на основании построения двупольных таблиц, пороговым критерием которого в отношении «патологического» рефлюкса являются значения 95% и выше [66-67]. Использование «индекса симптомов» и «вероятности ассоциации симптомов с рефлюксом» рекомендуется для тех проявлений, которые более значимы для пациента. Чаще всего это относится к таким жалобам как изжога и отрыжка кислым. Стандартный двухминутный интервал может не в полной мере отражать взаимосвязь с ГЭР внепищеводных

проявлений – приступов удушья, кашля или охриплости голоса [68-70]. Однако в настоящее время не установлено критериев, которые могли бы быть использованы для диагностики взаимосвязи внепищеводных проявлений с ГЭРБ на основании данных инструментальных исследований.

Возможности инструментальной диагностики ГЭРБ обобщены в настоящее время в положениях Лионского консенсуса (2018 г) [71]. В его основу положены уже описанные выше диагностические критерии регистрации патологического рефлюкса при помощи суточной пищеводной рН-импедансометрии, а также обобщены данные, имеющиеся в отношении других инструментальных методов, в частности, *манометрии пищевода высокого разрешения* (МПВР). Данный метод позволяет оценить моторную функцию пищевода, и используется преимущественно для выявления причин дисфагии. В то же время, ряд анализируемых параметров могут быть использованы для выявления тех причин, которые лежат в основе патогенеза ГЭРБ. Согласно положениям Лионского консенсуса, основными нарушениями моторной функции пищевода у больных ГЭРБ, выявляемыми при помощи манометрии пищевода высокого разрешения, являются снижение давления покоя нижнего пищеводного сфинктера, наличие ГПОД, неэффективная моторика пищевода (НЭМП), фрагментированная перистальтика (ФП), а также снижение значений сократительного интеграла (DCI) пищеводно-желудочного соединения (определение терминов приведены в таблице сокращений и условных обозначений) [71-72].

К настоящему времени опубликовано относительно небольшое количество работ, направленных на выявление характерных нарушений моторики пищевода, выявляемых при помощи манометрии высокого разрешения у больных ГЭРБ и разработку диагностических критериев, основанных на изучаемых параметрах. Действительно, показатели давления покоя НПС снижены как у больных НЭРБ, так и при РЭ [73]. Рядом авторов удалось выявить, что давление покоя («тонус») нижнего пищеводного сфинктера у больных РЭ ниже чем в группе НЭРБ: 10 [интерквартильный

размах (25-75%): 2–40] мм рт. ст. в сравнении с 12 [25%-75%: 2–57] мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$) [74]. В другом, наиболее крупном к настоящему времени исследовании (больные ГЭРБ – 755 человек, из них: НЭРБ – 213, РЭ – 340; здоровые добровольцы – 48 человек) давление покоя нижнего пищеводного сфинктера у больных НЭРБ составило 20 [95%ДИ от 3 до 44] мм рт. ст. в сравнении с группой РЭ 15,4 [95% ДИ от 1 до 43] мм рт. ст. и 27,6 [95%ДИ от 12 до 44] мм рт. ст. у здоровых добровольцев (во всех случаях сравнения $p < 0,05$) [75]. Значения давления НПС могут в значительной степени отличаться при использовании водноперфузионных или твердотельных катетеров, а также в зависимости от производителя [76].

Другой частой находкой у больных ГЭРБ при проведении манометрии пищевода высокого разрешения считается НЭМП (см. список условных обозначений и сокращений) [76]. По данным одной из первых работ, оценивавших частоту выявления НЭМП у больных ГЭРБ, оказалось, что частота выявления этого типа нарушения моторики пищевода не отличалась у больных НЭРБ и РЭ: $65 \pm 13\%$ в сравнении с $63 \pm 23\%$ соответственно, $p \geq 0,05$ [74]. Однако в исследовании E. Savarino *et al*, при обследовании 685 больных ГЭРБ и 70 здоровых добровольцев выявлено, что НЭМП у больных РЭ встречалась в 2 раза чаще по сравнению с группой НЭРБ, а по сравнению со здоровыми добровольцами – в 10 раз (38% при РЭ, 19% в группе НЭРБ и 4% в группе здоровых добровольцев) [75]. Отличия в сравнении с другими исследованиями могут быть объяснены популяционными особенностями и тем, что авторами использовались различные критерии для определения данного состояния. Однако очевидно, что общая немногочисленность работ такого типа требует дополнительных исследований.

Эндоскопическая диагностика в настоящее время играет важное значение с точки зрения установления спектра клинических проявлений, имеющих у пациента, оценки эффективности лечения, выявления осложнений и исключения других заболеваний, которые могут протекать со сходными симптомами (например, эозинофильный эзофагит). Она позволяет

определить тяжесть эзофагита, которая является одним из критериев, определяющих выбор лечебной тактики. Последняя подразумевает использование в качестве основы лечения антисекреторных средств группы ИПН [20]. Уменьшение кислотности рефлюксата, достигаемое за счет действия препаратов этой группы, позволяет устранить или минимизировать действие факторов агрессии (соляная кислота желудочного сока) на слизистую оболочку пищевода и других органов. Кроме того, вследствие сокращения выработки соляной кислоты (в среднем на 1,5 л в сутки), становится меньше и объём содержимого в желудке, что также способствует снижению рисков возникновения ГЭР [20].

При эрозивном эзофагите, длительность стандартного курса антисекреторной терапии определяется тяжестью воспалительного процесса: при наличии эзофагита стадии А или В по Лос-анджелесской классификации стандартные дозы ингибиторов протонного насоса назначаются на срок до 4 недель [77,78]. При эзофагите стадии С или D для заживления повреждений требуется больше времени (не менее 8 недель). После достижения ремиссии, для предотвращения повторного возникновения РЭ антисекреторные препараты назначаются в меньшей (поддерживающей) дозе в течение длительного срока. При НЭРБ, ИПН могут назначаться в индивидуально подобранной дозе, достаточной для контроля над возникновением симптомов. В ряде случаев, применение ИПН возможно и в качестве диагностического теста, при котором купирование изжоги на фоне адекватной терапии косвенно подтверждает наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [17].

В соответствии с положениями Лионского консенсуса, выявление стадий эзофагита А или В (согласно Лос-анджелесской классификации) без дополнительных диагностических критериев не является надежным основанием для подтверждения наличия ГЭРБ [71,77]. Действительно, эрозии слизистой оболочки пищевода могут быть результатом воздействия внешних факторов: приемом лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных средств), употреблением напитков, имеющих кислую

среду или высокую осмотическую плотность, физическим воздействием (лучевой эзофагит). Кроме того, схожая эндоскопическая картина наблюдается и при других заболеваниях (болезнь Крона, эозинофильный эзофагит и др.). Учитывая, что у части пациентов с РЭ типичные симптомы заболевания (изжога и отрыжка кислым) не выявляются, такие случаи требуют тщательного анализа всех возможных причин, приводящих к развитию эрозий в пищеводе (включая тщательный сбор анамнеза, выполнение биопсии слизистой оболочки пищевода и выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса при помощи суточной пищеводной рН-импедансометрии) [79].

Таким образом, при диагностике проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сохраняется ряд нерешенных вопросов, прежде всего связанных с отсутствием критериев оценки взаимосвязи между изменениями других органов и систем и гастроэзофагеальным рефлюксом. Очевидно, что стандартные критерии, выявляемые при проведении суточной пищеводной рН-метрии или рН-импедансометрии, которые используются для верификации наличия ГЭРБ не могут использоваться в полной мере для оценки внепищеводных проявлений заболевания, поскольку в ряде исследований отмечена возможность развития пульмонологических или оториноларингологических проявлений в ответ на слабокислый гастроэзофагеальный рефлюкс. Оценка временной взаимосвязи возникновения внепищеводных симптомов и событием гастроэзофагеального рефлюкса не всегда надежна, поскольку для развития таких симптомов как кашель или приступ удушья требуется больше времени, нежели стандартный двухминутный интервал, использующийся для оценки ассоциации типичных (пищеводных) симптомов с ГЭР. Вопросы длительности терапии, необходимой для достижения эффекта при внепищеводных проявлениях ГЭРБ также остаются на повестке дня в настоящее время.

1.4 Естественное течение и формы заболевания

Несмотря на то, что все формы ГЭРБ характеризуются общим патогенетическим механизмом в виде повторяющихся забросов желудочного содержимого в пищевод, очевидно, что на формирование проявлений у конкретного больного могут влиять дополнительные факторы, обуславливающие наличие того или иного фенотипа заболевания. Формирование проявлений заболевания традиционно рассматривается в парадигме баланса факторов защиты и агрессии. К первым относят тонус нижнего пищеводного сфинктера и продукцию слизи слизистой оболочкой пищевода, а ко вторым – кислотность рефлюксата, наличие в нем желчи и пепсина (активность которого выше в кислой среде, при значениях рН менее 4) [80]. При использовании такой концепции, НЭРБ считается более «легкой» или «неосложненной» формой заболевания, которая, в случае нарушения баланса факторов защиты и агрессии, может трансформироваться в РЭ [20].

Альтернативной концепцией является выделение «форм» или «фенотипов» ГЭРБ, которые остаются стабильными с течением времени [81]. К этим формам относят рефлюкс-эзофагит («эрозивная» форма) и «неэрозивную форму» (НЭРБ) (которая подразумевает наличие у пациента симптомов заболевания, в то время как видимые повреждения слизистой оболочки пищевода не выявляются при проведении эндоскопического обследования) [20,82]. В пользу этой концепции может свидетельствовать несколько фактов. Одним из них является то, что демографический профиль больных НЭРБ и РЭ, существенно отличается. Рефлюкс-эзофагит встречается чаще у лиц мужского пола (суммарный относительный риск 1,57 [95% ДИ от 1,40 до 1,76] в сравнении с женщинами), представителей европеоидной расы (риск эрозивного эзофагита у представителей других рас был ниже по сравнению с европеоидами: ОР 0,43 [95% ДИ от 0,22 до 0,83) [83-84]. Традиционно считалось, что эрозии слизистой оболочки пищевода чаще обнаруживаются у лиц молодого возраста по сравнению с пожилыми, однако современные данные свидетельствуют об обратной тенденции, когда риски

выявления эрозивного эзофагита становятся выше для пожилых, что, возможно, связано с «когортным феноменом» («взросление» поколения лиц, подверженных факторам риска развития эзофагита становится старше, в то время как новое поколение «молодых» может не иметь подобных рисков и, соответственно, не иметь признаков эзофагита) [85-87]. Среди больных с неэрозивной формой ГЭРБ, больше представительниц женского пола молодого возраста.

В доступной литературе появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что эти формы заболевания являются не последовательными стадиями болезни, а представляют собой независимые варианты течения заболевания. С одной стороны, в исследовании D. Falkenback *et al*, при контрольном обследовании больных ГЭРБ (n=40) через 20,7 лет (от 18,8 до 23,5 лет), относительное число пациентов с рефлюкс-эзофагитом возросло с 40% до 72,5% (p=0,001) [88]. Выявленная динамика могла бы служить подтверждением возможности прогрессирования заболевания от НЭРБ к РЭ. С другой стороны, данные целого ряда исследований свидетельствуют о том, что у большинства больных без лечения не наблюдается переход из одной формы в другую. Так, при проведении систематического обзора M. Fullard *et al* обнаружили, что у 70-100% пациентов с неэрозивной формой заболевания при наблюдении в течение года не развивается повреждений пищевода [89]. В группе РЭ, тяжесть эзофагита увеличивалась в течение года от стадии А или В к стадиям С или D по Лос-анджелесской классификации у 1-22% больных [89]. Результаты исследования Pro-GERD свидетельствуют о том, что у больных НЭРБ в 75% случаев исходная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода сохранялась как через 2 года наблюдения, так и через 5 лет [90-91]. Данные ещё одного крупного исследования оказались аналогичными: за период наблюдения, длившийся в среднем 7,6 лет, у большинства (67%) больных ГЭРБ (n=2306 человек) состояние слизистой оболочки пищевода не изменялось, в то время как улучшение по сравнению с исходными данными

выявлено в 21%, а ухудшение – в 11% случаев [92]. Совокупность опубликованных результатов исследований свидетельствует о том, что формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достаточно стабильны с течением времени и представляют собой особенности течения одного заболевания [93].

1.5 Участие молекулярных факторов в патогенезе ГЭРБ

Вопрос о том, почему у одних больных ГЭРБ развиваются эрозии слизистой оболочки, а у других – только симптомы, к настоящему времени остается открытым. Согласно традиционной модели «химического ожога» ионы водорода, сами по себе или в комбинации с пепсином в составе рефлюксата, разрушают плотные межклеточные соединения в многослойном плоском эпителии. Это приводит к расширению межклеточных пространств и дальнейшему увеличению проницаемости эпителиального барьера [80]. Как следствие, соляная кислота и ферменты желудочного сока проникают в подслизистый слой слизистой оболочки пищевода и воздействуют на висцеральные сенсорные нейроны, окончания которых содержат чувствительный к кислоте ионный канал 3 (ASIC3), и переходный рецепторный потенциал ваниллоидного рецептора 1 (TRPV1). Считается, что возбуждение этих структур приводит к возникновению изжоги [94-95]. Кроме того, воздействие ионов водорода приводит к «нейрогенному воспалению» нервных окончаний, за счет чего происходит их отёк и частичное разрушение, высвобождение ряда медиаторов, в частности, таких как нейрокинин А и субстанция Р [96-97]. Основываясь на этой, традиционной, модели, только кислые (с рН менее 4) рефлюксы должны приводить к возникновению повреждений слизистой оболочки пищевода и симптомов, в то время как слабокислые и не кислые рефлюксы не должны влиять на развитие типичной клинической картины ГЭРБ. В то же время, физиологические исследования с применением суточной пищеводной рН-импедансометрии свидетельствуют о том, что у некоторых больных симптомы инициируются слабокислыми или даже не кислыми рефлюксами. Кроме того, у больных РЭ значения рН в

пищеводе должны быть существенно ниже. Однако в ряде работ существенных различий по средним значениям рН у больных НЭРБ и РЭ выявлено не было [82]. Согласно традиционной теории, лечение ингибиторами протонного насоса должно приводить к быстрому заживлению слизистой оболочки и купированию изжоги у всех больных ГЭРБ. Однако, у части пациентов купирования симптомов не происходит, что отражено в том числе в клинических рекомендациях (ГЭРБ, рефрактерная к использованию ИПН) [20]. Отчасти этот феномен может быть объяснено большим количеством нервных окончаний или гиперэкспрессией TRPV1 и ASIC3. Однако в специально спланированном исследовании Н. Miwa *et al* [98] эти эффекты не подтвердились: у пациентов, не отвечающих на лечение рабепразолом, исходно не было выявлено большего количества нервных окончаний по данным иммуногистохимического исследования. Кроме того, в этом исследовании не было выявлено отличий по наличию и размерам расширенных межклеточных пространств в биоптатах слизистой оболочки пищевода у больных НЭРБ и РЭ. Интересно, что те пациенты, у которых расширенных межклеточных пространств исходно зарегистрировано не было, хуже отвечали на лечение ИПН (0% ответили на лечение к 4 неделе лечения и лишь 22% пациентов достигли купирования проявлений ГЭРБ к 8 неделе). Очевидно, что объяснить совокупность данных только «традиционной» теорией с участием кислотно-пептической атаки невозможно. Вероятно, в развитии той или иной формы заболевания может быть обусловлено генетическими особенностями, которые регулируют местную воспалительную реакцию слизистой оболочки пищевода в ответ на рефлюкс, восприятие воздействия рефлюксата на рецепторном и аналитическом уровне [80, 94-97]. Результаты недавно опубликованных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что воздействие соляной кислоты и пепсина желудочного сока на слизистую оболочку пищевода не приводит к химическому ожогу, как полагали ранее, а индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, например, интерлейкинов (IL) 1 β и IL-8, что,

в свою очередь, приводит к миграции в слизистую оболочку лимфоцитов и нейтрофилов, формируя картину воспаления [100-101]. Эти данные легли в основу теории «цитокинового ожога» (cytokine sizzle), как основы патогенеза ГЭРБ [102]. В экспериментальной работе, моделирующей работоспособность теории «цитокинового ожога», оказалось, что воспаление пищевода в ответ на рефлюкс развивалось с инфильтрации подслизистого слоя лимфоцитами, а позже – нейтрофилами, при этом воспалительная реакция предшествовала инфильтративной и формированию эрозий слизистой оболочки на несколько недель. Вероятно, что провоцирующим событием в развитии РЭ являлась опосредованная рефлюксом секреция многослойным плоским эпителием пищевода провоспалительных цитокинов, включая IL-8 [103]. Регуляция экспрессии генов, формирующих воспалительный ответ может быть генетически детерминирована. Однако, к настоящему времени роль локальной экспрессии генов провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке пищевода у больных различными формами ГЭРБ изучена недостаточно, что обуславливает актуальность исследований в данном направлении.

1.6 Роль факторов питания в патогенезе и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Как было указано выше, повышение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления считаются одними из основных факторов, участвующих в формировании рефлюкса. В свою очередь, эти факторы напрямую связаны с объемом съеденной за один раз пищи, наличием избыточной массы тела, и, в особенности, ожирением по абдоминальному типу [103-107]. Пища является основным стимулятором выработки желудочного сока, а состав рациона обуславливает изменение моторики желудочно-кишечного тракта. В связи с этим логично предположить возможность участия алиментарных факторов в патогенезе проявлений ГЭРБ. Ниже рассмотрены основные данные по этому вопросу.

Разовый объем пищи. К настоящему времени опубликовано лишь небольшое количество работ, в которых оценивалась роль разового объема пищи на моторику и вероятность развития рефлюкса. В одном из исследований выявлено, что доля времени с $pH < 4$ в пищеводе в течение трех часов после приёма стандартных завтраков была больше в тех случаях, когда объем съеденного был больше (использовались объемы 500 и 800 мл): $M \pm m$ $0,7 \pm 0,4\%$ по сравнению с $2,7 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$, соответственно [108]. В клиническом исследовании, в котором принимали участие дети с признаками ГЭРБ ($n=30$, возрастная медиана 7 лет, возраст участников исследования от 12 месяцев до 12 лет), при проведении манометрии пищевода и пищеводной рН-метрии до и после трех различных пищевых нагрузок (стандартный завтрак – 10 человек; завтрак с большим объемом – 10 человек; и завтрак с большим объемом и высокой осмолярностью пищи – 10 человек) оказалось, что закисление нижней трети пищевода в группах, употреблявших больший объем пищи было дольше по сравнению с группой участников, принимавших стандартный по объёму завтрак ($p < 0,01$) [109]. В этом исследовании высокая осмолярность пищи способствовала большему снижению рН в пищеводе по сравнению с группой, в которой использовался больший объем пищи с нормальной осмолярностью ($p < 0,05$). Хотя в группах, участникам которых давали завтрак большего объёма число КРНПС было сопоставимо, оно значительно превосходило таковое в группе, употреблявшей завтрак стандартного объёма [109]. В исследовании, анализировавшем частоту приема пищи в день ($n=4669$), было выявлено, что риск возникновения симптомов ГЭРБ был меньше в том случае, если кратность приёмов пищи была больше, а разовый объем пищи – меньше, однако при мультивариантном анализе достоверными эти отличия были только для лиц с нормальным индексом массы тела [110].

Несмотря на то, что имеются теоретические предпосылки для того, чтобы рекомендовать больным ГЭРБ использовать большую кратность приема пищи, результаты опубликованных исследований по этому вопросу

остаются достаточно противоречивыми, что обуславливает необходимость проведения исследований в этом направлении.

Калорийность рациона. Растяжение желудка может зависеть не только от объема съеденного, но и от скорости эвакуации содержимого желудка [111-112]. Действительно, длительное нахождение содержимого в желудке может способствовать увеличению риска его заброса в пищевод. Ряд параметров рациона, включая калорийность, кислотность, содержание жира, и других факторов, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта, могут влиять на длительность желудочного этапа пищеварения. Данные о влиянии энергетической ценности рационов на количество рефлюксов и время закисления пищевода достаточно противоречивы. В двух работах, с небольшим количеством участников – здоровых добровольцев не удалось выявить зависимости выраженности закисления пищевода и количества рефлюксов, возникающих после еды, от калорийности стандартных по объему завтраков [113-115]. Это может быть связано с методологическими особенностями исследования (нерепрезентативные группы, сокращенное время проведения рН-метрии, отсутствие обследования пациентов до включения в исследования для исключения наличия ГЭРБ) [113-115]. Однако, у больных с наличием отрыжки кислым и изжоги было выявлено большее время экспозиции кислоты тогда, когда использовались рационы с большей калорийностью (сравнивались стандартные по объему рационы, не отличавшиеся по количеству жира и осмотической плотности, но отличавшиеся по калорийности): при использовании рациона с суточной калорийностью 3000 ккал ВЭК составила $8,6 \pm 2,0\%$ по сравнению с $5,2 \pm 1,4\%$ в случае использования пищи с калорийностью 1500 ккал/сутки, $p < 0,01$ [115]. В этом исследовании авторами не выявлено зависимости частоты возникновения симптомов ГЭРБ от количества килокалорий в рационе: она оказалась равной 6 (от 2 до 12) при энергетической ценности 1500 ккал, в сравнении с 8 (от 2 до 13) при употреблении 3000 ккал/сут, $p > 0,05$. При оценке взаимосвязи возникновения симптомов ГЭРБ и компонентов суточного

рациона (употреблявшегося в день проведения суточной пищеводной рН-метрии, $n=50$) обнаружен более высокий риск возникновения симптомов ГЭРБ в том случае, если энергетическая ценность рациона была выше: ОШ=1,4 (95%ДИ [0,64-3,2]) [116]. Однако в поперечном исследовании ($n=371$) НВ El-Serag *et al*, при оценке структуры рациона в группах с наличием симптомов ГЭРБ и без них, не было выявлено отличий по калорийности: 1937 ± 834 ккал/сутки у пациентов с изжогой и отрыжкой кислым, в сравнении с 1770 ± 786 ккал/сутки в группе без симптомов, $p=0,072$ [117]. В этой же работе установлено, что больные с рефлюкс-эзофагитом потребляли в среднем 2023 ± 922 ккал в сутки, в то время как пациенты без повреждения слизистой оболочки - 1745 ± 680 ккал/сутки, $p=0,042$.

К сожалению, нами не выявлено работ, в которых бы оценивалось влияние энергетической ценности рационов на показатели моторики пищевода, лежащие в основе патогенеза ГЭРБ. В соответствии с современными представлениями, питание должно обеспечивать физиологические потребности человека. В связи с этим представляется логичным проведение анализа влияния полноценных рационов в зависимости от определяемых потребностей пациента. Однако в литературных источниках отсутствуют данные об эффективности коррекции течения ГЭРБ в зависимости от использования персонализированных диет на основе определения потребностей организма.

Избыточный вес, ожирение и компоненты состава тела. Как уже упоминалось выше, избыточный вес и ожирение могут участвовать в создании предпосылок возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Укорочение пищевода и дислокация нижнего пищеводного сфинктера и диафрагмы относительно друг друга, могут способствовать возникновению ГПОД [118]. Кроме того, важную роль играет сам висцеральный жир, количество которого увеличивается при ожирении. Он может проявлять собственную метаболическую активность – считается, что под его влиянием снижается продукция факторов, оказывающих защитную роль (например, адипонектин),

в то время как концентрация провоспалительных веществ (как, например, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)- 1β , IL-6) - повышается [119-120].

Взаимосвязь избытка веса и ожирения с проявлениями и осложнениями ГЭРБ изучалась в многочисленных исследованиях, совокупные данные которых систематизированы в нескольких мета-анализах. В ходе одного из них проведен анализ эпидемиологических исследований в ходе которого выявлено что избыток массы тела (индекс массы тела (ИМТ) в пределах более 25, но ≤ 30 кг/м²) и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) были тесно ассоциированы с симптомами ГЭРБ: ОШ наличия симптомов заболевания у пациентов с избыточным весом составило 1,43; 95%ДИ от 1,158 до 2,677, а при наличии ожирения – 1,94; [95%ДИ 1,468 – 2,566]. Аналогичный тренд был продемонстрирован и для рефлюкс-эзофагита: ОШ его наличия при значениях ИМТ более 25 кг/м² составило 1,76; 95%ДИ [1,156-2,677] (рисунок 5) [121]. В то же время, по данным оценки взаимосвязи различных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ассоциированных факторов (11690 человек), для лиц с неэрозивной формой ГЭРБ, в отличие от больных ЭРБ взаимосвязи с индексом массы тела выявлено не было: ОШ 1,01 95%ДИ [0,98-1,03], $p=0,52$ для НЭРБ, и ОШ 1,10 [95%ДИ 1,07-1,13], $p<0,0001$ в группе РЭ [122].

Индекс массы тела и риск симптомов ГЭРБ

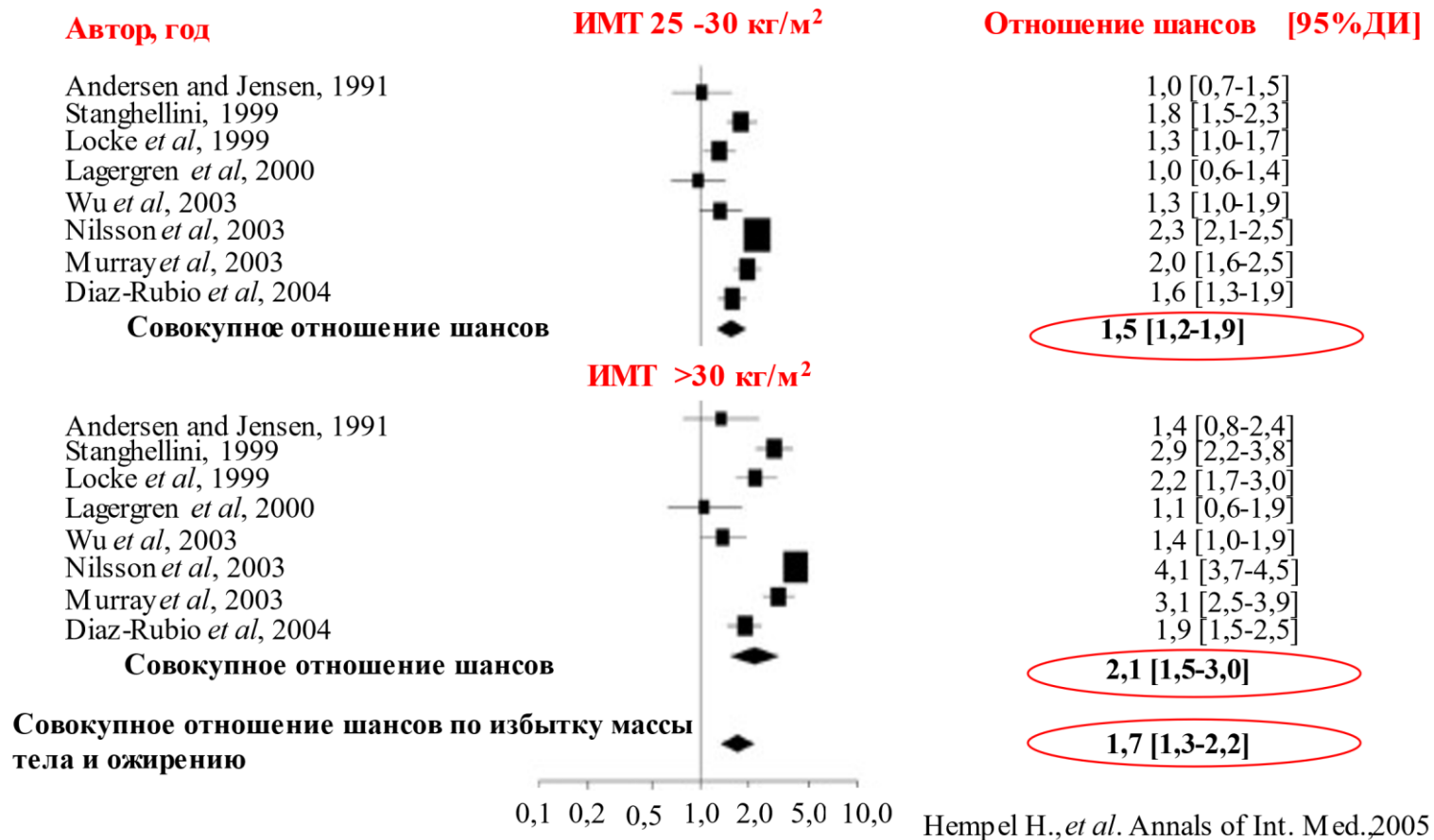


Рисунок 5. Взаимосвязь симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с избытком массы тела и ожирения (цит по [121]).

По данным систематического обзора и мета-анализа данных, включившего результаты 20 исследований взаимосвязи индекса массы тела и проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (количество обследованных 18346), выявлено, что превышение нормальных значений веса сопровождается увеличением риска наличия симптомов: ОШ = 1,57; 95%ДИ [1,36-1,80] для избытка массы тела; и ОШ = 2,15; 95%ДИ [1,89-2,45], для ожирения [123].

Логично предположить, что более частой причиной увеличения веса у больных с избытком массы тела и ожирением является аккумуляция жировой массы. Однако причинами увеличения индекса массы тела могут быть и избыточная масса скелетной мускулатуры или избыток содержания жидкости. При подготовке настоящего обзора проведен литературный поиск о влиянии компонентов состава тела на риски симптомов ГЭРБ. Оказалось, что работ, оценивавших взаимосвязь компонентов состава тела и наличие симптомов ГЭРБ опубликовано мало. В одной из них, при проведении проспективного исследования с использованием компьютерной томографии выявлено, что площадь *висцерального* жира у больных эрозивным эзофагитом была больше, чем в группе без повреждений слизистой оболочки пищевода ($104,68 \pm 39,47$ в сравнении с $75,90 \pm 49,10$ см², $p=0,014$), однако по площади *подкожного* жира достоверных отличий выявлено не было ($109,72 \pm 49,09$ в сравнении с $98,66 \pm 52,43$ см², $p=0,379$). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что именно висцеральный жир в большей степени участвует в патогенезе проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [124]. В другой работе, авторам удалось установить пороговые значения для соотношения площади висцерального и подкожного жира, позволяющие с высокой вероятностью предсказать наличие эзофагита: при значениях $\geq 1,165$ диагностическая точность составляла 64,3% [125]. Кроме того, отмечено, что ожирение по абдоминальному типу и количество висцерального жира были более характерны для больных рефлюкс-эзофагитом в отличие от НЭРБ [128]. В то же время, такие исследования немногочисленны и не лишены

методологических недостатков, что требует дополнительных исследований в этом направлении. Приведенные результаты могут свидетельствовать о том, что избыточная выраженность жира, и, в особенности, висцеральный жир являются основными факторами среди компонентов состава тела, которые определяют развитие проявлений ГЭРБ. Однако по данным исследования, проведенного в Корее, в котором пациентам (n=1207) при профилактическом обследовании проводилось эндоскопическое исследование и определение состава тела методом биоимпедансного анализа, оказалось, что наличие эзофагита коррелировало с количеством как жировой, так и мышечной массы [126]. Однако при применении метода многофакторного анализа лишь количество мышечной массы было достоверно связано с вероятностью обнаружения РЭ: ОР 1,354, 95%ДИ от 1,206 до 1,405, $p=0,027$. Следует отметить, что этом исследовании принимали участие преимущественно люди молодого возраста, у которых физическая активность обычно выше. В свою очередь, выполнение тех физических нагрузок, которые способствуют увеличению внутрибрюшного давления, могут сказаться на большей вероятности рефлюкса и развития эзофагита. Однако авторами указанной работы более детальный анализ не проводился. Для старших возрастных групп большее значение может иметь снижение количества мышечной массы, вследствие чего могут изменяться структура и функция мышечного слоя пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. По данным S. Imagama *et al*, саркопения, наряду с увеличением поясничного кифоза на $\geq 5^\circ$ и отклонением оси спины от вертикали на $\geq 10^\circ$ являются независимыми факторами развития симптомов ГЭРБ [127].

Лишь в небольшом числе исследований оценивалось влияние изменения массы тела на течение ГЭРБ. Так, в проспективном исследовании C.A. Fraser-Moodie *et al* (n=34, ИМТ исходно >23 кг/м²) выявлено, что при снижении веса (наблюдалось в 80% случаев, в среднем на 4 кг) отмечалось уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги [129]. Авторы работы отметили, что в группе с увеличением веса (n=7) - у трех человек симптомы

ГЭРБ стали более выраженными, а у 4 - выраженность симптомов уменьшилась. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная прямая взаимосвязь средней силы между весом и клинической картиной ГЭРБ ($R=0,548$, $p < 0,001$) [129]. В исследовании E. Rey *et al*, при проведении телефонного опроса случайно выбранных респондентов в возрасте от 49 до 79 лет установлено, что частота выявления впервые появившихся за последний год симптомов напрямую зависела от выраженности прибавки веса: у респондентов с прибавкой веса >5 кг/год она составила 14,4%, в группе с увеличением веса на ≤ 5 кг/год 8,2%, а у тех, у кого прибавки в весе не было – 5,4%. При этом у респондентов с прибавкой веса ≤ 5 кг/год симптомы ГЭРБ возникали в этот период впервые с большей вероятностью, чем в контрольной группе без изменения веса: ОШ 1,5 (95%ДИ [0,9-2,4]), однако такая прибавка веса существенно не влияла на вероятность выявить изжогу у тех пациентов, которые испытывали симптомы заболевания и ранее: ОШ 1,1 (95% ДИ [0,8-1,4]). В то же время, если увеличение веса составляло более 5 кг – вероятность выявления как новых случаев изжоги, так и существовавших ранее была выше: ОШ 3,0 (95% ДИ [1,6-6,0]) и ОШ 1,3 (95%ДИ [0,8-2,1]), соответственно. Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что вне зависимости от исходного индекса массы тела прибавка в весе является фактором риска развития симптомов ГЭРБ [130]. В исследовании, проведённом в Италии, использование «нормокалорийной» диеты и аэробных нагрузок привело к более выраженному уменьшению веса, в сравнении с группой, получавшей только «нормокалорийную» диету [131]. При этом сочетание диеты и физической активности приводило к достоверному уменьшению выраженности и частоты изжоги и отрыжки кислым в сравнении с группой, использовавшей только диету, что авторами исследования связывали со снижением веса (хотя влияние изменения компонентов состава тела оценено не было). У части пациентов это даже позволило уменьшить необходимость приёма антисекреторных средств группы ИПН [131].

Совокупность данных различных публикаций может свидетельствовать о том, что увеличение веса может негативно сказываться на развитие проявлений ГЭРБ, а его снижение может обладать положительным влиянием на течение заболевания. Однако в настоящее время остаётся неясным влияние отдельных компонентов состава тела на течение заболевания. В опубликованных работах нами не выявлено данных о взаимосвязи компонентов состава тела с показателями моторики пищевода. Всё это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

Влияние потребления белка на развитие проявлений ГЭРБ.

Теоретические предпосылки о влиянии потребления белковой пищи на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни противоречивы. С одной стороны, считается, что повышенное потребление белков (100-120 г/сутки) может способствовать репаративным процессам слизистой оболочки пищевода, уменьшению «агрессивности» желудочного сока за счет связывания соляной кислоты и пепсина (буферного действия пищи). С другой стороны, мясные, рыбные бульоны, а также тушеные в собственном соку мясо и рыба – относятся к продуктам, сильно стимулирующим желудочную секрецию [132]. Исследований, посвященных изучению влияния белковой пищи на развитие проявлений и течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни нами не выявлено. В поперечном исследовании Н.В. El-Serag *et al* количество общего белка в рационе не отличалось в группах с наличием симптомов заболевания (n=103) и у тех, у кого симптомов ГЭРБ выявлено не было (n=268): 67 ± 31 г/сутки по сравнению с 63 ± 32 г/сутки, соответственно, $p=0,21$ [117]. Также не было выявлено взаимосвязи между количеством потребляемых белковых блюд и риском возникновения изжоги: ОШ 1,08 (95%ДИ [0,82-1,42]), $p=0,58$. В то же время, пациенты с наличием эрозивного эзофагита (n=40) потребляли гораздо большее количество белка, по сравнению с теми, у кого по данным эндоскопического исследования повреждений слизистой оболочки пищевода выявлено не было (n=124): 73 ± 33

г/сутки по сравнению с 61 ± 28 г/сутки, $p=0,027$. Количество белковых блюд в суточном рационе больных с наличием эзофагита также было больше: $2,4 \pm 1,3$ по сравнению с $2,0 \pm 1,1$ в группе без эзофагита, $p=0,012$.

В работе Z. Zheng *et al*, у монозиготных близнецов (4083 человека, в том числе 869 пар близнецов дискордантных по наличию ГЭРБ) и контрольной группы ($n=21383$) различий по риску возникновения симптомов ГЭРБ в зависимости от состава рациона выявлено не было [133]. Таким образом, данных о влиянии белка в рационе больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение заболевания недостаточно для составления научно-обоснованных рекомендаций по коррекции этого компонента в составе диеты. В связи с этим, вероятно, наиболее целесообразным будет использование рационов, содержащих количество белка с учетом физиологических потребностей пациента.

Влияние потребления жира на развитие проявлений ГЭРБ.

Ограничение употребления жирной пищи является одной из основных рекомендаций больным ГЭРБ. Обоснованием таких рекомендаций служат результаты исследований, в которых было показано, что при употреблении жирной пищи наблюдается уменьшение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличение количества спонтанных кратковременных его расслаблений [134-135]. Кроме того, эвакуация из желудка жирной пищи происходит медленнее, что создает предпосылки к увеличению риска гастроэзофагеального рефлюкса [136].

В таблице 1 приводятся результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторную функцию пищевода (тонус нижнего пищеводного сфинктера, количество КРНПС, уровни закисления пищевода), а также данные популяционных исследований. Негативный эффект потребления жиров на количество гастроэзофагеальных рефлюксов был отмечен лишь в части экспериментальных работ [108, 137]. В других клинических исследованиях не выявлено негативного влияния приема жирной пищи ни на тонус нижнего пищеводного сфинктера, ни на количество КРНПС,

как у здоровых добровольцев [138-139], так и больных ГЭРБ [139] в сравнении с приемом изокалорийной, равной по объему пищи. Эпидемиологические и популяционные исследования также не смогли выявить взаимосвязь между потреблением жира и симптомами ГЭРБ [140-142]. В то же время, авторы исследований предполагали, что на результаты исследования могло сказаться самостоятельное ограничение потребления жира больными ГЭРБ, поскольку жирные продукты могли провоцировать у них симптомы заболевания [142]. Хотя в поперечном исследовании НВ El-Serag *et al* определялось увеличение риска симптомов ГЭРБ и наличия эрозивного эзофагита при увеличении количества потребляемого общего жира и насыщенных жирных кислот, при упорядочении результатов в зависимости от индекса массы тела, данная взаимосвязь проявлялась лишь у тучных (ИМТ > 25 кг/м²) [117].

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ.

Автор, год	дизайн	N	Метод	Результаты
Iwakiri K, <i>et al</i> , 1996 [108]	Здоровые добровольцы, перекрестный дизайн с пробными стандартными завтраками	20	Пищеводная рН-метрия	Увеличение длительности закисления пищевода в течение 3 часов после приема пищи в горизонтальном положении тела: $7,6 \pm 3,0\%$ при приеме жирной пищи, по сравнению с $0,7 \pm 0,5\%$ при приеме нежирной пищи; $p < 0,05$.
Becker K <i>et al</i> , 1989 [137]	Контролируемое исследование (10 больных ГЭРБ, 10 здоровых добровольцев) со стандартными завтраками	20	Пищеводная рН-метрия	Большая выраженность закисления пищевода, при приеме жирной пищи, чем при употреблении пищи, сходной по калорийности, объему и содержанию белка в вертикальном положении тела ($M \pm s$ $6,2 \pm 2,1\%$; по сравнению с $1,5 \pm 0,5\%$).

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

El-Serag NB <i>et al</i> , 2005 [117]	Кросс-секционное исследование. Сотрудники медицинского центра.	371	диетологический и симптомный вопросники, эндоскопия	В рационе группы, испытывавшей симптомы ГЭРБ было больше общего жира ($M \pm m$: 77 ± 40 г/сут. по сравнению с 68 ± 36 г/сут., $p=0,038$) и насыщенных жиров (23 ± 12 г/сут., по сравнению с 20 ± 11 г/сут., $p=0,017$). У пациентов с РЭ по сравнению с группой без повреждения слизистой пищевода в рационе было больше общего жира (84 ± 48 г/сут. против 68 ± 31 , $p=0,017$) и насыщенных жиров (24 ± 14 г/сут. против 20 ± 10 г/сут, $p=0,065$). В группе с наличием частых симптомов ГЭРБ по сравнению с группой без симптомов выявлены статистически значимые различия по потреблению холестерина ($252,4 \pm 141,3$ мг/сут по сравнению с $210,1 \pm 119,7$ мг/сут, $p=0,018$) и жирных закусок ($3,6 \pm 1,7$ раз/сут по сравнению с $3,1 \pm 1,6$ раз/сут, $p=0,029$) лишь у пациентов с $ИМТ \geq 25$ кг/м ²).
---	--	-----	---	---

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

Shapiro M <i>et al</i> , 2007 [116]	Серия случаев, больные с симптомами ГЭРБ	50	Пищеводная рН-метрия, эндоскопия, диетологические вопросники (частотный анализ потребления, пищевой дневник, суточный рацион)	ОШ наличия симптомов, обусловленных рефлюксом при употреблении пищи, содержащей холестерин в сравнении с пищей, не содержащей холестерин составило 2,8 (95%ДИ [1,2-6,5]). Аналогично, в отношении общего жира: ОШ=1,4 (95%ДИ [0,61-3,1]), насыщенных жирных кислот: ОШ=1,4 (95% ДИ [0,6-3,2]), мононенасыщенных жирных кислот: ОШ=1,2 [0,53-2,8]), полиненасыщенных жирных кислот: ОШ=0,8 [0,36-1,8].
Pehl C <i>et al</i> , 1999 [138]	Двойное слепое рандомизированное исследование, с участием здоровых добровольцев; использовались пробные изокалорийные завтраки с одинаковым объемом с низким (10%) и высоким (50%) содержанием жира	12	Манометрия пищевода, пищеводная рН-метрия	Отсутствие достоверных различий между двумя группами, употреблявшими пробный завтрак с низким и высоким содержанием жира по давлению НПС, количеством КРНПС и ВЭК в нижней трети пищевода в постпрандиальный период (3 часа).

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

Colombo P. <i>et al</i> , 2002 [113]	Рандомизированное исследование с перекрестным дизайном, с участием здоровых добровольцев, использовались пробные завтраки с высоким содержанием жира (58%) 2,8 МДж, сбалансированные (23% жира, 2,8МДж и сбалансированные с низкой калорийностью (25% жира, 1,6МДж), со сходными осмолярностью и объемом	13	Пищеводная рН-метрия в течение 6 часов после приема пробного завтрака	В среднем, время с рН<4 и число рефлюксов после приема пробного завтрака с 23% жира и калорийностью 2,8МДж были больше (%t<4=3,0%, n рефлюксов 11,5), чем после приема низкокалорийного завтрака со сходным количеством жира (ВЭК=1,6%, n рефлюксов = 7,2), p<0,05, и не отличалось от таковых при приеме завтрака с высоким содержанием жира (%t с рН<4=2,5; n рефлюксов 9,3).
Ruhl C <i>et al</i> , 1999 [141]	Эпидемиологическое проспективное (средний период наблюдения 18,5 лет) исследование, оценивавшее риск госпитализации по поводу ГЭРБ	12349	Эндоскопия, антропометрия (ИМТ), диетологические вопросники	Мультивариантный анализ выявил повышение относительного риска госпитализации по поводу ГЭРБ при избыточном весе (увеличение ИМТ на 5кг/м ² (ОР=1,22, 95%ДИ [1,13-1,22]), но взаимосвязь с количеством приемов пищи с высоким содержанием жира за сутки - отсутствовала.

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

Nandurkar <i>S et al</i> , 2004 [140]	Популяционное исследование, по типу «случай-контроль», оценивавшее частоту симптомов ГЭРБ, связь с физической активностью, основными пищевыми факторами, наличием вредных привычек и антропометрическими показателями	211	Симптомный вопросник, частотный анализ потребления пищевых продуктов, антропометрия, оценка физической активности	Между группами, употреблявших более 58 г/сутки общего жира с пищей и менее этого количества не было различий по наличию частых (≥ 1 раз/неделю) (9,2% при употреблении жирной пищи по сравнению с 5,9% при употреблении нежирной пищи, $p=0,3$), редких симптомов (≤ 1 раз/месяц) (33,9% по сравнению с 41,2% соответственно, $p=0,2$) ГЭРБ, а также по отсутствию симптомов заболевания (56,9% по сравнению с 52,9% соответственно, $p=0,56$). ОШ наличия нечастых симптомов при употреблении 58 и более г/сутки общего жира по сравнению с меньшим количеством =1,5 (95%ДИ [0,9-2,5]), аналогично, ОШ в отношении частых симптомов ГЭРБ 1,0 (95%ДИ [0,3-2,7]).
---	---	-----	---	---

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

Terry P <i>et al</i> , 2000 [142]	Популяционное исследование, «случай-контроль», анализ потребления потенциально рефлюксогенных пищевых продуктов у пациентов с аденокарциномой пищевода (n=185) и кардии (n=258) в сравнении с контрольной группой (n=815)	1258	Частотный анализ потребления пищевых продуктов	Отсутствие взаимосвязи между приемом потенциально рефлюксогенных пищевых факторов (в том числе жира) и симптомами ГЭРБ. Отсутствие взаимосвязи между пищевыми факторами и развитием аденокарциномы кардии и пищевода.
Nebel OT, Castell DO, 1973 [134]	Исследование с участием здоровых добровольцев - мужчин, получавших три вида изокалорийных (150 ккал), пробных завтраков одинакового объема (150 мл) с высоким содержанием белка (1), жира (2) или со смешанным содержанием (3).	10	Манометрия пищевода	Увеличение пикового сокращения нижнего пищеводного сфинктера при употреблении белкового завтрака (в среднем на $31 \pm 8\%$ от базального уровня, $p < 0,02$), при употреблении жира (кукурузное масло) наблюдалось снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера на $40,2 \pm 12,1\%$ по сравнению с базальным уровнем, $p < 0,05$), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера при употреблении завтрака со смешанным содержанием (в среднем на $19 \pm 13\%$; от базального уровня, $p < 0,01$).

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ (продолжение)

Penagini R et al, 1998 [139]	Контролируемое исследование с участием 13 здоровых добровольцев и 14 больных ГЭРБ с использованием изокалорийных (3,18 МДж) завтраков с высоким (52%) и низким (24%) содержанием жира.	27	рН-метрия, манометрия пищевода.	Прием завтраков с высоким содержанием жира не приводило к значимому увеличению количества ГЭР, уровня закисления пищевода по сравнению с исходным состоянием ни в одной из групп наблюдения ни в положении лежа, ни в положении сидя. Количество КРНПС и тонус нижнего пищеводного сфинктера также не изменялись.
Ebrahimi-Mameghani M et al, 2017 [144]	Контролируемое исследование взаимосвязи возникновения симптомов ГЭРБ с пищей у 106 человек с симптомами ГЭРБ и 111 человек без них. Взаимосвязь оценена по основным приемам пищи и «перекусам»	217	Симптомные вопросники	Единственным фактором из нутриентного состава рациона по основным приемам пищи, который влиял на возникновение симптомов было количество жира

Влияние потребления углеводов на развитие проявлений ГЭРБ.

Предполагалось, что хотя непосредственно употребление углеводов не влияет на возникновение симптомов ГЭРБ, большее их потребление (в особенности простых углеводов) может приводить к развитию проявлений заболевания опосредованно, за счет увеличения калорийности рациона. Однако данных, подтверждающих данную теорию, нами не выявлено. Так, по данным кросс-секционного исследования, общее количество углеводов в рационе существенно не отличалось между группой, испытывавших симптомы ГЭРБ (оценивалось наличие изжоги и отрыжки кислым) и теми, у кого эти симптомы отсутствовали (245 ± 105 г/сутки по сравнению с 226 ± 104 г/сутки соответственно, $p=0,123$). Также не было выявлено отличий по потребляемому количеству углеводов между группами РЭ и без повреждений слизистой оболочки пищевода: 241 ± 101 г/сутки по сравнению с 222 ± 91 г/сутки, $p=0,263$. Риск развития симптомов ГЭРБ хотя и был выше у лиц, потреблявших большее количество углеводов, однако, не имел достоверных отличий: ОШ = 1,24 (95%ДИ [0,94–1,64]), $p=0,12$ [117].

При проведении 24-часового мониторинга рН в пищеводе и анализе суточного рациона количество потребляемых углеводов не было связано с развитием рефлюкса у больных ГЭРБ (корреляционный коэффициент R по Спирмену составил $-0,07$, $p>0,05$) [143].

Введение в проксимальные отделы толстой кишки лактозы здоровым добровольцам сопровождалось увеличением количества КРНПС (с $2,0 \pm 0,2$ до $15 \pm 0,4$, $p<0,05$) по данным манометрии пищевода, а также снижением значений рН в пищеводе по данным суточной рН-метрии (% времени суток с $pH<4$ составил $3,7 \pm 0,9$ до воздействия, и $7,2 \pm 3,3$ после него) [145]. Аналогичные данные были получены при употреблении фруктоолигосахаридов [146]. Фруктоолигосахариды обычно плохо всасываются в тонкой кишке, однако подвергаются практически полной ферментации в толстой. Высказывалось мнение, что в процессе ферментации бактериями в толстой кишке неусвоенных углеводов с образованием жирных

кислот с короткой углеродной цепью частично обуславливает влияние на моторную функцию пищевода, что подтверждалось тем фактом, что введение фрукто-олигосахаридов в ободочную кишку сопровождалось аналогичным действием на показатели манометрии пищевода, что и при приеме внутрь [146].

В одном проспективном интервенционном исследовании, в котором оценивалось влияние модификации диеты на течение заболевания у больных ГЭРБ с наличием ожирения ($n=8$, все – женщины, ИМТ= $43,5\pm 9,2$ кг/м²), при назначении диеты, содержащей не более 20 г/сутки углеводов (количество белков и жиров не ограничивалось) выявлено снижение индекса ДеМеестер по данным рН метрии с $34,7\pm 10,1$ до назначения диеты до $14,0\pm 3,7$ к шестому дню лечения; $p=0,023$. Аналогично снижалась и доля времени суток, в течение которой рН в нижней трети пищевода была менее 4: с $5,1\pm 1,3\%$ исходно, до $2,5\pm 0,6\%$ на фоне диеты; $p=0,022$. Соответственно, значения опросника GSAS-ds (который отражает наличие и тяжесть 15 связанных с ГЭРБ симптомов в течение предшествующих опросу 7 дней) также уменьшились: с $1,28\pm 0,15$ до назначения диеты, до $0,72\pm 0,12$ в контрольной точке, $p=0,0004$ [138]. В этой работе имелись существенные недостатки: включено небольшое число пациентов, являвшихся представителями одного пола, также остается неясным реальный состав рациона обследованных и его калорийность. Кроме того, на полученные результаты могло повлиять и снижение веса, наблюдавшееся у пациенток: в среднем, редукция массы тела за время исследования составила $1,7\pm 2,1$ кг. В другом интервенционном исследовании с участием 144 женщин с ожирением, назначалась индивидуализированная на основании результатов исследования основного обмена высокожировая/низкоуглеводная диета [147]. К 10 неделе симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни прекратились у всех участниц исследования, и все они прекратили использовать симптоматические средства для их купирования.

По-видимому, требуются дополнительные проспективные исследования, в которых бы оценивалось влияние модификации рациона больных ГЭРБ за счет углеводного состава на показатели суточной рН-метрии, а также симптомы заболевания.

Роль пищевых волокон в развитии проявлений и течении заболевания. Теоретическими предпосылками положительного влияния пищевых волокон (ПВ) на течение ГЭРБ может являться то, что они могут связывать содержащийся в пище оксид азота (NO), который обладает расслабляющим влиянием на НПС [148-149]. Недостаток в пище волокон был ассоциирован с более высокими шансами выявления ГПОД – фактора риска развития проявлений заболевания [150]. Недостаток пищевых волокон может приводить к ослаблению моторики желудка, замедлению эвакуации его содержимого и избыточному растяжению стенок, что сказывается как на увеличении рисков развития ГПОД, так и непосредственно самого рефлюкса.

В исследовании HUNT2, проведенном в Швеции с участием 65 363 человек старше 20 лет, выявлена линейная корреляция частоты возникновения изжоги с потреблением пищевых волокон: те из респондентов, которые употребляли хлеб, в котором содержание пищевых волокон было не менее 7% сухой массы, испытывали изжогу практически в два раза реже по сравнению с теми, кто использовал в пищу преимущественно белый хлеб, в котором количество пищевых волокон не превышало 2% (ОШ 0,5; 95%ДИ [0,4-0,7]) [151].

В исследовании H.В. El-Serag *et al* (n=371), шансы наличия симптомов ГЭРБ были меньше у тех, кто потреблял большее количество пищевых волокон: ОШ=0,72, 95%ДИ [0,53-0,99], p=0,04. Авторам не удалось выявить достоверных отличий по потреблению пищевых волокон между группами обследованных, имевших симптомы ГЭРБ и с отсутствием таковых: 8,5±3,2 г/1000 ккал по сравнению с 9,2±4,0 г/1000 ккал соответственно, p=0,097. Также в этом исследовании не было выявлено различий по количеству пищевых волокон в рационах групп с наличием эрозивного эзофагита и без

повреждений слизистой пищевода: $9,0 \pm 3,1$ г/1000 ккал по сравнению с $9,0 \pm 4,0$ г/1000 ккал, $p=0,962$ [117].

Работ, в которых было оценено влияние модификации диеты с увеличением количества пищевых волокон на течение заболевания у больных ГЭРБ нами не найдено. В то же время, несмотря на имеющиеся противоречия, выявленные данные свидетельствуют о том, что увеличение количества пищевых волокон в рационе может способствовать уменьшению частоты возникновения симптомов у этой группы больных.

Роль структуры питания в развитии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Стандартный подход к разработке методов диетотерапии основан на анализе частоты и количества потребления основных нутриентов больными в сравнении с контрольной группой. Однако такой подход не в полной мере соответствует современным требованиям. Во-первых, пища состоит из сложных соединений, а не отдельных макронутриентов. Взаимодействие их в процессе питания может приводить к изменению их свойств и оказываемых эффектов на здоровье человека. Примером может послужить употребление цитрусовых соков – при схожем химическом составе, соки, содержащие мякоть фруктов, реже вызывают изжогу, что может быть обусловлено буферными свойствами мякоти цитрусовых и нейтрализации части кислоты в напитке [152].

Во-вторых, различия в потреблении минорных веществ (которые могут существенным образом влиять на течение заболевания), при помощи стандартных методов оценки питания, таких как частотный анализ потребления, удастся выявить далеко не всегда [153]. В связи с этим использование альтернативных методов оценки потребления пищевых веществ, в частности, оценка паттерна (или структуры) питания приобретает все большую актуальность. При использовании этого метода оценивается структура потребления различных пищевых продуктов по количеству, частоте и удельному весу каждой из групп пищевых продуктов в структуре рациона [154]. При этом возможно использование двух основных подходов. В первом

структура рациона и взаимосвязь с выбранным фактором оценивается у тех пациентов, которые включены в анализ, то есть исследователь заранее не знает, какие показатели структуры рациона могут повлиять на развитие заболевания / симптома / признака (а-постериорный анализ). Альтернативным подходом является сравнение структуры рациона больных, включенных в анализ, со стандартным соотношением компонентов рациона, который ранее был составлен на основе вычисления факторов риска (априорный анализ, сравнение с индексом или «диетой»). При этом, в ряде случаев, к паттерну относят не только потребление продуктов или блюд, но и частоту и кратность приема пищи. Ввиду трудоемкости подобного рода исследований к настоящему времени опубликовано лишь небольшое число работ, оценивавших взаимосвязь структуры питания и проявлений ГЭРБ. Результаты ряда из них приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Автор, год, страна	Количество участников	Методология	Основные результаты
Esmailzadeh A <i>et al</i> , 2013, Иран [160]	4763, ГЭРБ – 1120.	<p>Валидированные симптомные вопросники (в т.ч. изжога часто и постоянно в течение 3 мес до опроса как подтверждение вероятной ГЭРБ).</p> <p>Паттерны: регулярные приемы пищи/нерегулярное питание; Быстрый / умеренный/ медленный прием пищи Питьевой режим во время приема пищи: много/умеренно Время приема пищи /отход ко сну</p>	<p>«Длительный интервал» между приемом пищи и сном был обратно связан с вероятностью ГЭРБ по сравнению с «коротким интервалом»: ОР 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,95.</p> <p>«Частота приема пищи» и «потребление жидкости во время еды» не были достоверно связаны с симптомами ГЭРБ.</p>
Kubo A <i>et al</i> , 2008, США [161]	308 ГЭРБ/309 контроль	<p>Оценка влияния паттерна следования «западной диете» (содержит много жареной пищи и мясных продуктов) или «здоровой» диете (много овощей и фруктов).</p>	<p>Для «западной» диеты ОШ симптомов ГЭРБ 1,39 [0,66, 2,93] в сравнении с популяционным контролем; риск симптомов ГЭРБ при использовании «здоровой диеты» меньше: ОШ 0,35 [0,2; 0,64]</p>

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (**продолжение**)

Автор, год, страна	Количество участников	Методология	Основные результаты
Nam S.Y. <i>et al</i> , 2017, Южная Корея [122]	11690 человек: НЭРБ 838, РЭ 914.	Оценка симптомов ГЭРБ ЭГДС, оценка фактического питания за 3 суток – анализ потребления 18 групп продуктов.	Отсутствие взаимосвязи с фактором количественного потребления исследуемых групп продуктов для РЭ. Потребление молока выше 3 квартиля количественного потребления (> 66 г/сут), яиц больше 3 квартиля (>16,7 г/сут), рыбы больше 3 квартиля (>76,7 г/сут) фруктов больше 2 квартиля (>33,3г/сут); употребление бобовых в пределах 4 квартиля (>62,2 г/сут), овощей в пределах 3 квартиля (304-394 г/сут), а употребление чая с 1 квартиля было ассоциировано с меньшим риском симптомов
Kubo A <i>et al</i> , 2014, США [162]	308 ГЭРБ 182 не-ГЭРБ	Частотный анализ потребления, 110 основных продуктов	Нет никакой связи между тяжестью или частотой симптомов ГЭРБ и потреблением томатов, кислой пищи, которых пациентам с ГЭРБ рекомендуется избегать. Лица с тяжелыми и частыми симптомами в два раза чаще, чем контрольная группа, употребляли безалкогольные напитки или чай [ОР =1,98 95% ДИ: 1,18-3,31; ОР = 2,16 95% ДИ: 1,15-4,03 соответственно].

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (**продолжение**)

Автор, год, страна	Количество участников	Методология	Основные результаты
Parker H <i>et al</i> , 2017, Швейцария [163]	61 человек	Оценка стандартных рационов на возникновение изжоги: Британский (ВЖВК) - содержание жира 50% энергии, 1200 ккал, 400 мл сока (230 ккал) Немецкий (НЖВК) жир 20% энергии, 1200 ккал, 400 мл сока (230 ккал) Чешский (НЖНК) жира 20% энергии, 600 ккал, 400 мл сока (230 ккал) Итальянский (НЖВК) жир 50% энергии, 1200 ккал, 300 мл вина (40 г алкоголя, 230 ккал), 100 мл воды	Все высокожировые рационы провоцировали симптомы чаще. Британский ужин против чешского ОР 2,6, 95%ДИ: 0,97–6,9 (P=0,058), Немецкий против чешского ОР 1,5 (0,3–3,8), Итальянский против чешского 2,8 (0,7–10,5).
Sharma PK <i>et al</i> , 2011 Индия [164]	653 ГЭРБ 3386 контроль	Сравнение частоты симптомов у лиц, следующих вегетарианской диете и нет. Симптомный вопросник для выявления ГЭРБ. Интервью по диете.	Следование вегетарианской диете не уменьшает риск симптомов ГЭРБ: ОШ 0,93 [0,78-1,11].

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (**продолжение**)

Автор, год, страна	Количество участников	Методология	Основные результаты
Bhatia SJ <i>et al</i> , 2011, Индия [165]	3224, из них еженедельная изжога- у 5,9%	Многоцентровое, проспективное. Оценка взаимосвязи заданных паттернов питания с вероятностью симптомов ГЭРБ (в т.ч. вегетарианская диета)	Вегетарианская диета уменьшала риск симптомов: ОШ 0,34 [95%ДИ 0,211-0,545], P <0,001.
Niu CY <i>et al</i> 2012, Китай [166]	1995 человек: 972 уйгуры, 1023 хан	Одноцентровое, кросс-секционное. Использовались: вопросник GERD-Q, оценка питания (частотный анализ, Block-98 – 110 групп), рН-метрия, эндоскопия. Сравнение проявлений ГЭРБ у уйгуров (рацион состоит из преимущественно мясной пища), и китайцев-хан (употребление преимущественно овощей и фруктов)	Вероятность ГЭРБ выше у уйгуров: (31% в сравнении с 25%, $\chi^2= 9,34$, P <0,005). Использование преимущественно мясной диеты, крепкого чая и алкоголя сопровождалось повышенными рисками симптомов ГЭРБ.

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (**продолжение**)

Автор, год, страна	Количество участников	Методология	Основные результаты
Fan WJ <i>et al</i> , 2018, Китай [167]	29 ГЭРБ: 15 РЭ, 14 НЭРБ, 10 здоровые добровольцы	Оценка симптомов, 24-часовая рН-импедансометрия, манометрия пищевода. 3 варианта стандартных приемов пищи (все - 800 ккал, 800 мл, состоящих из «твердой» пищи), 3 раза в сутки в разном порядке: пища с высоким содержанием жира, стандартный прием пищи и функциональный продукт.	После употребления высокожирового приема пищи у больных НЭРБ и РЭ доля времени с рН менее 4 была больше, чем после использования функционального продукта. У больных НЭРБ отмечено меньше симптомов после функционального продукта чем после стандартного приема пищи и высокожирового приема пищи.
Khodarahmi N <i>et al</i> , 2016, Иран [168]	3846	Оценка влияния паттернов питания: традиционная пища (Иран), Западная диета, вегетарианская диета, фаст-фуд. Симптомные вопросники (изжога часто и постоянно в течение 3 мес. до исследования).	Отсутствие статистически значимых взаимосвязей между основными режимами питания и риском развития неуточненного рефлюкса. Были обнаружены относительные положительные взаимосвязи между симптомами изжоги и приверженностью либо фастфуду, либо традиционной для Ирана диете

Примечания – ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; РЭ – рефлюкс-эзофагит; НЭРБ – неэрозивная форма ГЭРБ; ВЖВК – высококалорийный рацион, содержащий большое количество жиров; НЖВК – высококалорийный рацион, с низким содержанием жиров; НЖНК – низкокалорийный рацион с низким содержанием жиров; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Одним из наиболее известных в настоящее время паттернов питания является «средиземноморская диета», эффективность которой была оценена в отношении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, сахарного диабета. В нескольких работах исследована взаимосвязь приверженности принципам этой диеты с манифестацией проявлений ГЭРБ. Так, в популяционном исследовании (n=817 человек) при использовании многофакторного анализа было показано, что не-следование указанному пищевому паттерну сопровождается существенным повышением риска наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ОР 2,3, [95% ДИ 1,2-4,5]) [154]. В другой работе, авторами удалось показать, что использование комбинации щелочной воды и средиземноморской диеты способствует лучшему купированию проявлений высокого гастроэзофагеального рефлюкса, чем использование «стандартной» диеты и ингибиторов протонного насоса [156]. Несоблюдение средиземноморской диеты оказалось тесно связанным с риском выявления рефлюкс-эзофагита: приверженность ей составила 61% в группе РЭ в сравнении с 49% в группе без НЭРБ, $P < 0,05$ [157]. В свою очередь, наличие рефлюкс-эзофагита в этом исследовании было тесно взаимосвязано с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ. К сожалению, в различных работах авторами использованы различные интерпретации «средиземноморской диеты», хотя и с соблюдением общих принципов [158-159]. Тем не менее, разнообразие вариантов не позволяет в полной мере интерпретировать эти данные.

К сожалению, исследований, в которых бы оценивалась взаимосвязь других вариантов диет или индексов (например, DASH, или Индекс здорового питания) с вероятностью наличия проявлений ГЭРБ, а также данных об эффективности использования таких диет в купировании проявлений заболевания мало [154, 168-170]. Следует отметить, что существует значительная вариабельность в структуре питания, обусловленная различиями в традиционной кухне у разных народов. Кроме того, обеспечить структуру рациона, в полном соответствии с принципами, например, средиземноморской диеты для народов, проживающих в континентальных районах планеты или на

Крайнем Севере, представляется затруднительным. В связи с этим представляется необходимым проведение исследований взаимосвязи структуры рациона и проявлений ГЭРБ в различных популяциях и с использованием различных инструментов, что позволит сделать полученные данные более объективными.

В целом, можно отметить существенную вариабельность данных по оценке взаимосвязи алиментарных факторов и ГЭРБ. Однако ряд фактов свидетельствует о возможности использования диеты в составе комплексной терапии ГЭРБ для уменьшения выраженности проявлений и уменьшения зависимости от приема фармакологических средств. В значительной части опубликованных работ роль рациона питания оценивалась постфактум, в то время как интервенционных исследований, позволяющих подтвердить значимость того или иного компонента диеты в развитии проявлений или лечении ГЭРБ крайне мало.

1.7 Резюме

Таким образом, ГЭРБ является хроническим алиментарно-зависимым заболеванием с высокой распространенностью, характеризующимся сложным патогенезом и разнообразием клинических проявлений, в основе которых лежат повторяющиеся забросы желудочного содержимого в пищевод вследствие первичных нарушений моторики пищевода-желудочного перехода. Несмотря на высокий интерес к данному заболеванию в научном сообществе, сохраняется ряд научных задач, решение которых позволит обеспечить повышение эффективности и индивидуализацию подбора терапии больным. К таким задачам относятся, в частности, следующие: разработка диагностических критериев, позволяющих верифицировать взаимосвязь внепищеводных проявлений с основным заболеванием; определение необходимой длительности лечения внепищеводных проявлений для достижения эффекта; уточнение влияния алиментарных факторов, включая особенности питания, состава тела на течение заболевания и возможность модификации течения болезни за счет коррекции

рациона и изменение веса. Отдельной задачей является выявление причин, лежащих в основе развития различных форм ГЭРБ. Этим вопросам и посвящена основная часть настоящей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом работы послужили данные обследования 629 больных ГЭРБ, 290 пациентов контрольных групп, 14521 респондента-посетителя амбулаторно-поликлинических учреждений различных городов России. Все исследования проводились в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, Хельсинской декларации 1964 г. с учетом последующих пересмотров, действующих на момент проведения исследования.

2.1 Методы исследования

2.1.1 Оценка жалоб и качества жизни пациентов

Клиническая характеристика выраженности и частоты симптомов проводились при помощи стандартных методик. Для оценки исходных параметров и их изменений в процессе лечения у больных ГЭРБ использовались оценка частоты и выраженности симптомов ГЭРБ путем формального опроса и при помощи специализированных вопросников.

Опросник GERD-Q. Использовалась русскоязычная версия опросника GERD-Q (рисунок 6). Опросник состоит из 6 вопросов для самостоятельного заполнения пациентом. Результаты валидации опросника в российской популяции показали возможность его использования для выявления типичных симптомов ГЭРБ, в том числе в динамике, и для оценки эффективности проводимой терапии. В случае если итоговый балл GERD-Q составляет 8 и выше, у пациента высока вероятность наличия ГЭРБ [171].

Опросник для пациентов с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта

Опросник GerdQ ПОДУМАЙТЕ О ВАШЕМ САМОЧУВСТВИИ ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ...

При ответе на каждый вопрос выбирайте только один, наиболее подходящий вариант ответа

Пожалуйста, ответьте на нижеперечисленные вопросы. Эти ответы помогут Вашему врачу выбрать оптимальный вариант лечения, который быстро и эффективно вернет Вас к здоровой жизни.



A 1. Как часто Вы ощущали изжогу (жжение за грудиной)?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

B 3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

4. Как часто Вы ощущали тошноту?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

C 5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортонал, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?

0 никогда	1 редко	2-3 иногда	4-7 часто
--------------	------------	---------------	--------------

Ф.И.О. _____ Дата _____

Опросник GerdQ

РАССЧИТАЙТЕ ИТОГОВЫЙ БАЛЛ

Чтобы узнать итоговый балл, сложите баллы, полученные за каждый ответ

После заполнения всех полей, пожалуйста, передайте эту карточку Вашему лечащему врачу для получения комментариев по поводу итогового балла.

A Ответ 1: 0 баллов / 1 балл / 2 балла / 3 балла = баллов

A Ответ 2: 0 баллов / 1 балл / 2 балла / 3 балла = баллов

B Ответ 3: 3 балла / 2 балла / 1 балл / 0 баллов = баллов

B Ответ 4: 3 балла / 2 балла / 1 балл / 0 баллов = баллов

C Ответ 5: 0 баллов / 1 балл / 2 балла / 3 балла = баллов

C Ответ 6: 0 баллов / 1 балл / 2 балла / 3 балла = баллов

= баллов

Итоговый балл GerdQ баллов

Если итоговый балл GerdQ составляет 8 и выше, обратитесь, пожалуйста, к гастроэнтерологу*

* Более подробную информацию о баллах по опроснику GerdQ, вы можете получить по адресу: info@pharmadoc.ru или по телефону: +7 (495) 709-0000

Рисунок 6. Опросник GERD-Q [171-173]

Для оценки интенсивности симптомов использовалась **10-балльная шкала Лайкерта**. При этом низким значениям шкалы соответствовали минимальные ощущения или их отсутствие, в то время как значения шкалы 10 баллов соответствовало выраженным ощущениям, причиняющим значительный дискомфорт. Пациенты были инструктированы выбирать одно из значений шкалы, соответствующее выраженности их ощущений.

2.1.2 Оценка антропометрических показателей

Для оценки роста использовался ростомер РМ-1 «Диакос». Оценка выполнялась по стандартной методике. Оценка веса проводилась утром натощак, с использованием весов медицинских МИДЛ-МП 200. Получаемые данные использовались для последующего расчета индекса массы тела по формуле А. Кетеле: $ИМТ = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$. Интерпретация показателей ИМТ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (таблица 3) [174-178].

Таблица 3. Значения индекса массы тела, используемые для определения соответствия массы тела росту.

Индекс массы тела, кг/м ²	Соответствие между массой человека и его ростом
16,0 и менее	Выраженный дефицит массы
16,5-18,49	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25,0-29,99	Избыточная масса тела (предожирение)
30,0-34,99	Ожирение первой степени
35,0-39,99	Ожирение второй степени
40,0 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

В работе также использовалось определение длин окружностей талии (ОТ) и бёдер (ОБ), с последующим расчётом их соотношения (ОТ/ОБ).

2.1.3 Оценка фактического питания

Изучение фактического питания больных в домашних условиях проводилось с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005), позволяющей провести оценку риска недостатка и избытка потребления основных макро- и микронутриентов. В основу программы заложен полуколичественный метод частотного анализа потребления продуктов и блюд, с учетом размеров порций. Химический состав блюд анализировался автоматически, с расчётом количественного потребления нутриентов в среднем за одни сутки. Расчет соответствия фактического потребления нутриентов нормам физиологической потребности проводился с учетом возраста, пола и физической активности. После обработки полученной информации, проводилась оценка её адекватности. В случае очевидно неадекватных данных (например, энергетическая ценность рациона была менее 700 или более 4500 ккал/сут у пациента 2 группы физической активности с нормальным индексом массы тела), данные таких пациентов исключались из конечного анализа.

2.1.4. Определение состава тела

Определение состава тела больных ГЭРБ проводилось при помощи биоимпедансометрии. Исследование выполнялось утром, натощак, по стандартной методике с помощью прибора InBody 720 (Biospace Co., Ltd., Корея). Анализировались вес, количество жидкости в организме, а также абсолютные и относительные значения компонентов – жировой массы, массы скелетной мускулатуры.

2.1.5 Исследование энерготрат покоя

Исследование энерготрат покоя (непрямая калориметрия, основной обмен) проводилось по стандартной методике при помощи программно-аппаратного комплекса Quark RMR (Cosmed, Italy). При помощи данного комплекса

оценивались данные энерготрат покоя, а также квоты белков, жиров и углеводов составе уровня основного обмена.

2.1.6 Эндоскопическое исследование

Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводилось панэндоскопом "Olympus EXCERA-II" по стандартной методике, утром натощак, с премедикацией аэрозолем лидокаина. В случае указаний в анамнезе на непереносимость местных анестетиков, премедикация не проводилась.

Определение стадии рефлюкс-эзофагита проводилась в соответствии с Лос-анджелесской классификацией 1999 г. (рисунок 7) [77]. При этом, рефлюкс-эзофагит стадии А диагностировался в случае наличия одной или более эрозий в пищеводе, которые располагались в пределах двух соседних складок слизистой и не превышали в длину 5 мм. Стадия В рефлюкс-эзофагита характеризовалась наличием единичных эрозий более 5 мм в длину, но поражение также локализовалось в пределах 2 соседних складок слизистой пищевода. При стадии С, одна или более эрозий, выходили за пределы 2х складок слизистой, при этом поражение слизистой пищевода охватывало менее 75% его окружности. Стадия D устанавливалась в том случае, если повреждение слизистой охватывало более 75% окружности пищевода. Диагноз неэрозивной формы ГЭРБ считался правомочным при отсутствии указанных изменений слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопического исследования, но при наличии основных критериев диагностики заболевания, как описано ниже.

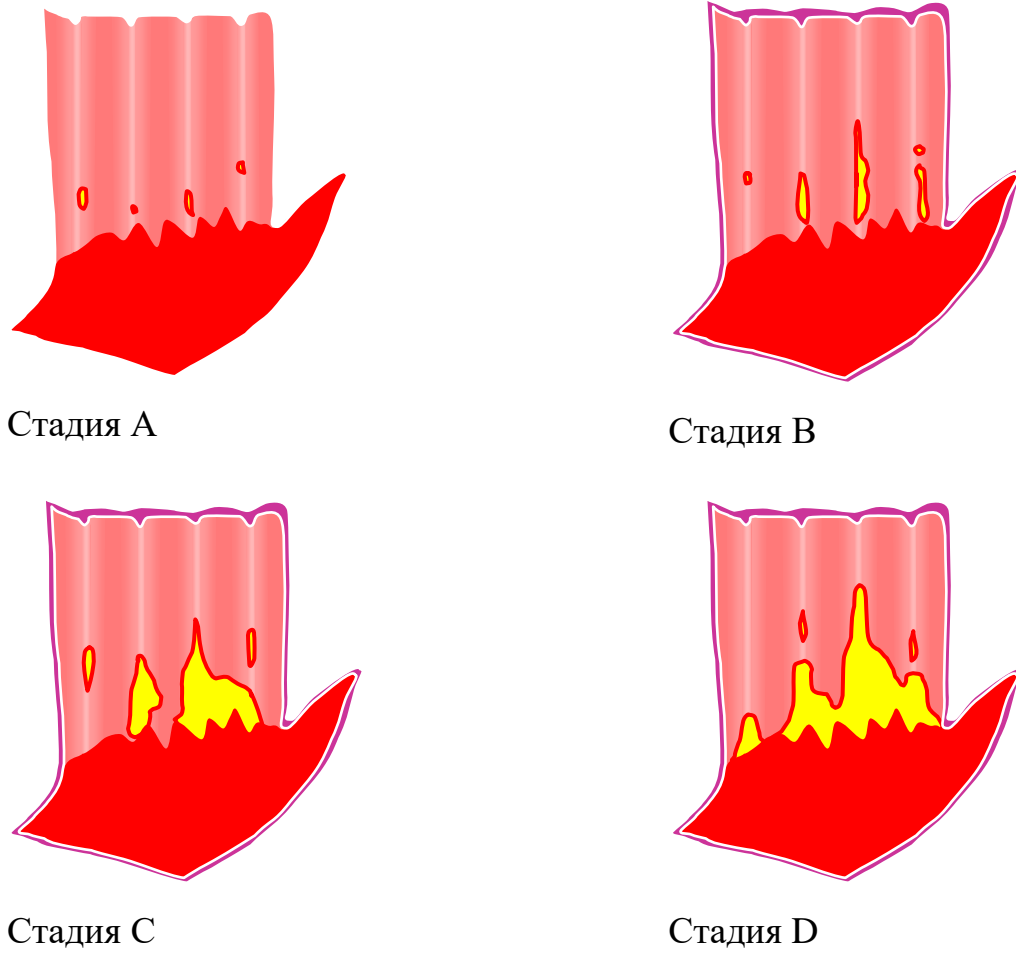


Рисунок 7. Схема определения стадии ГЭРБ по Лос-анджелесской классификации 1999 г. [77].

2.1.7 Суточная пищеводная рН-импедансометрия и суточная пищеводная рН-метрия

Суточная пищеводная рН-импедансометрия. Для выполнения исследований использовался аппарат Ohmega (MMS, Энсхеде, Нидерланды) и одноразовые зонды UniTip (MMS, Нидерланды) с двумя каналами рН и шестью каналами импеданса. Исследования проводились по стандартной методике [53, 179-180]. После проведения калибровки в стандартных буферных растворах с рН 4,0 и 7,0, катетеры вводились трансназально и устанавливались таким образом, чтобы верхний рН-электрод находился на уровне 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (определялась по данным МПВР). Пациентам выдавалась инструкция, согласно которой нажатием соответствующих кнопок

на аппарате Omega отмечались время приема пищи (затем исключалось из анализа), моменты появления симптомов и приема лекарств. Эти события также отмечались пациентами в бумажном дневнике, чтобы исключить ошибки. После завершения обследования, данные загружались из блока регистрации на персональный компьютер для анализа в ручном режиме при помощи прикладной программы производителя оборудования (Solar Gastro GI, MMS, Энсхеде, Нидерланды) по стандартной методике [71]. Перед началом анализа проводилась оценка адекватности полученных данных.

Эпизоды рефлюкса определялись как снижение импеданса в направлении от дистального датчика к проксимальному, при этом изменение значений импеданса должно было составлять 50% и более от среднего базального уровня. Диагностика патологического рефлюкса осуществлялась в соответствии Лионским консенсусом [71]. В соответствии с ним, диагноз ГЭРБ считался установленным при времени экспозиции кислоты (ВЭК) в нижней трети пищевода более 6,0% времени суток, вспомогательным критерием являлось количество ГЭР более 80. В тех случаях, когда ВЭК составляло более 4%, но менее 6% времени суток, дополнительным критерием диагноза являлось наличие временной взаимосвязи симптома и рефлюкса (индекс чувствительности симптомов более 80%, индекс симптомов более 50%) [71].

Суточная пищеводная рН-метрия. Для проведения исследования использовался аппарат Гастроскан-24 (Исток-Система, Россия) и многоразовые зонды с наличием трёх рН-датчиков (Исток-Система, Россия). Для определения высоких гастроэзофагеальных рефлюксов использовались зонды, специально изготовленные производителем для целей исследования. В этих зондах проксимальный рН-датчик располагался на расстоянии 20 см от среднего датчика. Такая конструкция зонда позволяла проводить мониторинг значений рН на уровне верхней трети пищевода, параллельно со стандартным расположением (5 см выше верхнего края нижнего пищеводного сфинктера). Калибровка зондов проводилась с использованием стандартных буферных растворов в соответствии с инструкцией производителя, до начала исследования.

Установка зондов проводилась трансназально. После завершения исследования данные мониторинга импортировались на персональный компьютер и анализировались с помощью прикладной программы производителя.

В случае выявления признаков миграции зонда, длительности записи менее 15 часов, наличия множественных артефактов и др. запись суточной пищеводной рН-метрии или суточной пищеводной рН-импедансометрии считалась неудавшейся и её данные не включались в конечный анализ.

2.1.8 Манометрия пищевода высокого разрешения

Для проведения манометрии пищевода высокого разрешения (МПВР) использовались программно-аппаратный комплекс Solar GI (MMS, Энсхеде, Нидерланды) и твердотельные 36-канальные катетеры 10Fr (UniTip, Unisensor AG, Портсмут, Нью-Йорк, США). Исследование проводилось натощак, в положении пациента сидя, по стандартной методике [181-185]. После периода адаптации не менее двух минут проводилось измерение давления покоя, а также оценка моторики пищевода на фоне 10 глотков воды комнатной температуры объемом 5 мл. В ходе обследования оценивались сократительная активность пищевода, скоординированность его перистальтики с работой нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров (НПС и ВПС) в соответствии с Чикагской классификацией (версия 3 классификации использовалась в исследованиях, начавшихся до ноября 2020 года; версия 4 использовалась в тех исследованиях, которые были инициированы после указанной даты) [76, 186]. При этом оценивался ряд стандартных параметров, предусмотренных этой классификацией.

Интегральное давление расслабления (IRP) – среднее значение давления НПС, за 4 секунды в 10-секундном интервале, в период максимальной релаксации нижнего пищеводного сфинктера после совершения глотка; начинается одновременно с релаксацией верхнего пищеводного сфинктера, измеряется относительно давления в желудке. Повышение значений IRP выше 15 мм рт. ст. может свидетельствовать о нарушении расслабления НПС при

глотке (обструкции пищеводно-желудочного перехода) и нарушении пассажа пищевого комка.

Дистальный сократительный интеграл (DCI) – отражает мощность сокращения грудного отдела пищевода («Амплитуда сокращения» × «длительность сокращения» × «длина»), выражается в мм рт. ст. × с × см, и определяется как увеличение давления более чем на 20 мм рт. ст., распространяющееся от переходной зоны к проксимальному краю нижнего пищеводного сфинктера. Увеличение давления DCI выше 8000 мм рт. ст. × с × см может свидетельствовать о гиперконтрактивности, в то время как регистрация значений ниже 450 мм рт. ст. × с × см – о слабой (или отсутствующей при значениях менее 100) сократительной активности пищевода.

Дистальная латентность (DL) – отражает время распространения сокращения мускулатуры пищевода от проксимальной к дистальной его части (определяется на графике от начала расслабления верхнего пищеводного сфинктера до точки замедления сокращения), измеряется в секундах. Значения DL менее 4,5 секунд при значениях DCI выше 450 мм рт. ст. × с × см свидетельствуют о спастическом сокращении.

Дополнительные параметры, определяемые при проведении МПВР включали:

Расположение НПС – расстояние от края ноздри до верхней границы НПС; используется для последующего проведения рН-импедансометрии;

Оценка расслабления НПС – проводится при проглатывании пациентом 5 мл воды комнатной температуры, выражается в % от уровня давления сфинктера в покое (принимается за 100%);

Остаточное давление - разница между наименьшим достигнутым в процессе расслабления НПС давлением и базовым давлением желудка.

2.1.9 Верификация диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Верификация диагноза ГЭРБ проводилась в несколько этапов:

1) согласно клиническим данным (изжога и отрыжка кислым не реже одного раза в неделю, длительность заболевания не менее 6 мес, эффективное лечение ИПП в анамнезе, симптомы заболевания должны были быть актуальны в течение трех месяцев до включения в исследование);

2) количество баллов по симптомному вопроснику GERD-Q \geq 8 [187];

3) оценка наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и взаимосвязи симптомов проводилась при помощи суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Эндоскопическая оценка изменений слизистой оболочки пищевода служила для оценки формы ГЭРБ, определения стадии эзофагита, исключения сопутствующих заболеваний, но не расценивалась как основа для подтверждения или исключения диагноза.

2.1.10 Подбор диетотерапии

На основании данных оценки фактического питания проводится анализ наличия или риска недостатка и избытка потребления основных микро- и макронутриентов с учетом возраста и физической активности обследованных. Для подбора диетотерапии принимались во внимание данные состава тела, отражающие нарушения пищевого статуса (например, такие параметры как тощая масса и жировая масса). Определение энерготрат покоя с помощью метода непрямой калориметрии являлось основой для определения энергетической ценности рациона с учетом пола, возраста и коэффициента физической активности. Индивидуальная потребность в белке определялась на основании исследования уровня экскреции азота с суточной мочой по формуле: Потребность в белке, г/сут = (азот мочевины (г/л) \times Объем мочи (л) + 6) \times 6,25. При индивидуализации рационов использовались нормы физиологических потребностей, в соответствии с методическими рекомендациями Роспотребнадзора МР 2.3.1.2432-08 (до 30.06.2021 года) и МР 2.3.1.0253—21 (после июня 2021 года) [188-189].

Допустимы отклонения в диапазоне 213,0 ккал/день для мужчин, и 201,0 ккал/день для женщин.

2.2 Стандартные критерии отбора участников в исследование

В большинстве случаев использовались стандартные критерии отбора участников исследования, направленные на соблюдение прав пациентов, исключение факторов, способных повлиять на моторику пищевода и/или вызвать повреждения слизистой оболочки пищевода, а также обеспечение включения тех пациентов, которые в полной мере соответствуют современным критериям диагностики ГЭРБ.

Основными *критериями включения* в исследование явились: наличие подписанной формы информационного листка пациента и добровольного информированного согласия на участие в исследовании (в исследовании оценки локальной экспрессии генов слизистой оболочки пищевода требовалось подписание отдельной формы согласия на забор биологического материала и проведения специального анализа); возраст участников от 18 до 80 лет; отсутствие на момент включения приема лекарственных препаратов, влияющих на секрецию желудка или способных повреждать слизистую оболочку пищевода и провоцировать симптомы заболевания (нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов, нитраты и др.), возможность выполнить процедуры, предусмотренные протоколом исследования.

Основными *критериями невключения* были:

- беременность и кормление грудью;
- наличие в анамнезе оперативных вмешательств на органах грудной или брюшной полости (за исключением аппендэктомии и холецистэктомии давностью более 6 месяцев);
- имевшееся ранее или выявленное в результате обследования варикозное расширение вен желудка и пищевода;
- невозможность полноценного проведения хотя бы одного из исследований, предусмотренных протоколом (например, в случае суточной

пищеводной рН-импедансометрии – данные исключались, если длительность записи составляла менее 20 часов), а также если полученные данные были очевидно неадекватными (например, когда энергетическая ценность рациона составляла менее 700 ккал или более 4000 ккал у лиц с нормальными значениями индекса массы тела);

- наличие аллергических состояний (включая пищевую аллергию), прием ряда лекарственных препаратов (м-холиноблокаторы, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, опиоиды, бета-агонисты и адrenoблокаторы, лекарственные средства, являющиеся кислотами или имеющие щелочную среду и др.);

- общее тяжелое состояние пациента;

- наличие некомпенсированной тяжелой сопутствующей патологии, в том числе случаи, когда сопутствующая патология требовала подбора схемы лечения или коррекции доз ранее назначенных препаратов;

- в исследования не включались лица, придерживающиеся специальных диет (например, вегетарианство), использующие биологически активные добавки к пище.

Выявление в процессе исследования факторов, указанных в критериях невключения рассматривалось как соответствие критериям исключения из исследования. Для участников исследований была предусмотрена возможность отозвать информированное согласие на участие в любое время. В таком случае полученные данные исключались из анализа.

Из исследования исключались данные тех пациентов, которые не были привержены назначаемому лечению, если протоколом исследования не было предусмотрено иное.



2.3 Анализ распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Данный этап работы был проведен методом анкетирования пациентов, обратившихся на приём к участковому врачу-терапевту, и являлся частью

многоцентрового исследования «Анализ Распространенности Изжоги среди взрослого городского Населения» - «АРИАДНА». Опрос проводился при помощи специально разработанной анкеты, предназначенной для самостоятельного анонимного заполнения пациентом (рисунок 8). Анкета состояла из 11 вопросов – о наличии изжоги, частоте и условиях её возникновения, влиянии её на повседневную активность, приеме лекарственных препаратов по поводу имеющихся симптомов, а также о наличии отрыжки и её виде. Кроме того, в анкете учитывался пол и возраст респондента.

Предварительная апробация анкеты была проведена с участием 115 больных ГЭРБ, диагноз у которых установлен на основании характерных жалоб, анамнеза заболевания, результатов эндоскопического исследования и, в ряде случаев, – данных суточной пищеводной рН-метрии. Группой сравнения явились 104 добровольца, составивших контрольную группу без признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (сотрудники ГУ МОНИКИ им Владимирского, а также пациенты отделения гастроэнтерологии, у которых диагноз ГЭРБ был ранее исключен).

**Есть ли у Вас рефлюксная болезнь?
Почему это важно знать?**





Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одна из самых распространенных болезней человечества. Человек страдающий ГЭРБ, как правило испытывает изжогу, отрыжку, кислый привкус во рту и другие симптомы. Если на эти симптомы не обращать внимание, или Вы испытываете их на протяжении многих лет, то существенно возрастает риск развития осложнений заболевания, или оно может перейти в более тяжелую форму – рефлюкс-эзофагит с образованием эрозий и язв в пищеводе. При этом Вы можете испытывать не только изжогу и отрыжку, но и боль в пищеводе при глотании или даже затруднения при глотании пищи. В отдельных случаях, при отсутствии лечения ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита, и длительном течении этих заболеваний может развиться рак (аденокарцинома) пищевода. Именно поэтому чрезвычайно важно знать, есть ли у Вас ГЭРБ и следует ли ее лечить.

Данная анкета является частью научной программы, осуществляемой Московским Областным научно-исследовательским клиническим институтом (МОНИКИ) им. М. Ф. Владимирского

120110, г. Москва, ул. Щелкина 61/2, МОНИКИ, тел/факс научного отдела (095) 681-93-90, e-mail: moniki@moskva56.ru

МОНИКИ
Государственное учреждение
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского



**Рефлюксная болезнь:
есть ли она у Вас?**

Рисунок 8А. Лицевая сторона анкеты для самостоятельного заполнения пациентом, применявшаяся в ходе исследования АРИАДНА

Ответьте всего лишь на несколько вопросов.

Обведите в кружок соответствующие Вашим ответам баллы, а затем просто суммируйте их и не забудьте веднучь итоги Вашему врачу. Он расскажет Вам, есть ли у Вас рефлюксная болезнь и следует ли Вам что-то предпринимать дальше.

1. Испытываете ли Вы изжогу?
(жесткое жжение, возникающее внутри грудной клетки и распространяющееся от желудка и нижней части груди вверх)

Да 1
Нет 0
Не уверен 0

2. Если Вы ее испытываете, то как часто?
(отвечайте только если Вы ответили "Да" на вопрос №1, если Вы дали любой другой ответ, то переходите к вопросу №7)

Ежедневно 4
2-3 раза в неделю 3
1 раз в неделю 2
Несколько раз в месяц 1
1 раз в месяц, или реже 0

3. Изжога возникает у Вас.....
(можно давать более одного ответа на вопрос)

После еды 2
Натощак 1

Ночью 1
При физических нагрузках 1
Во время стресса 1
При работе в наклонном положении тела 2

4. Как влияет изжога на Вашу жизнь
(можно давать более одного ответа на вопрос)

Вызывает общий значительный дискомфорт 1
Ведет к отказу от любимых блюд и напитков 1
Ограничивает физическую активность 1
Снижает работоспособность 1
Нарушает процесс засыпания 1
Заставляет просыпаться по ночам 1

5. Вы вынуждены принимать какие либо средства от изжоги?

Да 2
Нет 0

6. Если да, то напишите что Вы принимали или принимаете от изжоги?

6А. Сколько раз в день Вы принимаете данное средство при ухудшении Вашего состояния?

1 раз в день 1
2-3 раза в день 2
Чаще 3 раз в день 3

7. Испытываете ли Вы отрыжку?

Да 1
Нет 0

Если Вы ответили "нет", на следующий вопрос Вы не отвечаете

8. Если да, то.....

Отрыжку кислым 2
Отрыжку воздухом 1
И то, и другое 3

Суммируйте все баллы, которые Вы объяли в кружок.

Ваша сумма баллов

Итак, если в сумме Вы набрали от 3 до 7 баллов, ГЭРБ у Вас очень вероятно и **ВРАЧ МОЖЕТ ПОРЕКОМЕНДОВАТЬ ВАМ ОБСЛЕДОВАНИЕ**. Если сумма превышает 7 баллов, у Вас определенно есть ГЭРБ и врач должен назначить Вам лечение.

Пожалуйста, укажите Ваш возраст ...

Пол

Город, где Вы живете

Рисунок 8Б. Вопросная часть анкеты для самостоятельного заполнения пациентом, применявшаяся в ходе исследования АРИАДНА

Диагностические характеристики анкеты рассчитывались для двух вариантов сценария: на основании возможности выявления симптомов ГЭРБ у больных с подтвержденным диагнозом заболевания; выявления ситуации, при которой диагноз ГЭРБ является высоко вероятным (наличие симптомов изжоги 2 и более раз в неделю, наличие отрыжки кислым, возникновение симптомов преимущественно после приема пищи и в ночной период, влияние симптомов на повседневную активность – наличие общего значительного дискомфорта, необходимость отказа от любимых блюд и напитков, нарушение сна в виде влияния на процесс засыпания или пробуждение ночью вследствие возникновения симптомов; необходимость принимать препараты для купирования симптомов). Вероятным наличие ГЭРБ считалось в том случае, если количество баллов в анкете составляло более 7.

В первом случае выявление изжоги у больных с установленным диагнозом ГЭРБ расценивалось как истинно положительные (ИП) результаты, отсутствие симптома у больных ГЭРБ трактовалось как ложно отрицательные результаты (ЛО). Выявление изжоги у лиц без признаков заболевания трактовалось как ложноположительный результат (ЛП), а отсутствие симптомов у них – как истинно отрицательные (ИО) результаты.

Во втором – аналогичным образом трактовались результаты теста в целом, то есть выявление высокой вероятности наличия болезни у пациентов с подтвержденным диагнозом ГЭРБ расценивался как ИП результат, не выявление такой вероятности расценивалось как ЛО результат. Количество набранных баллов более 7 в группе респондентов без признаков ГЭРБ расценивалось как ЛП, и, если такой респондент набирал в сумме 7 баллов и менее, – результат считался как ИО.

В обоих случаях расчёт диагностических характеристик теста происходил по стандартным формулам:

Диагностическая чувствительность (ДЧ):

$$ДЧ = \frac{ИП}{(ИП+ЛО)} \times 100;$$

Диагностическая специфичность (ДС):

$$ДС = \frac{ИО}{(ЛП+ИО)} \times 100;$$

Диагностическая точность (ДТ):

$$ДТ = \frac{(ИП+ИО)}{(ИП+ИО+ЛП+ЛО)} \times 100;$$

Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР):

$$ПЦПР = \frac{ИП}{ИП+ЛП} \times 100;$$

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР):

$$ПЦОР = \frac{ИО}{ЛО+ИО} \times 100.$$

Исследование проведено в 11 крупных (население более 1 млн человек) городах России: Москва, Нижний Новгород, Самара, Краснодар, Екатеринбург, Тюмень, Новосибирск, Пермь, Кемерово, Красноярск, Казань. В опросе принимали участие лица старше 18 лет. В процессе проведения исследования было роздано 18706 анкет, опрошено 15208 человек (доля заполненных анкет 81,3%). После предварительной обработки, в процессе которой была проведена выбраковка некорректно заполненных анкет (тех, которые были заполнены частично, а также в которых на вопросы, предполагавшие наличие лишь одного ответа указаны несколько ответов и т.д.) конечному анализу оказались доступны данные 14521 респондента. Обработка анкет проводилась вручную. Ответы на вопросы анкеты введены в таблицу MS Excel и подвергнуты статистической обработке при помощи стандартных прикладных программ. Анализировались демографические данные респондентов, наличие и условия возникновения у них симптомов ГЭРБ, влияние проявлений заболевания на повседневную активность.

2.4 Оценка взаимосвязи пищевого статуса и клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В ходе проспективного исследования проведена оценка пищевого статуса (на основании данных фактического питания, антропометрии, данных состава тела) больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В зависимости от результатов расчета ИМТ, больные ГЭРБ были распределены в одну из следующих групп: пациенты с избытком массы тела и ожирением; с нормальным индексом массы тела; и дефицитом массы тела. Пациенты каждой из групп получали один из вариантов стандартной диеты: низкокалорийная диета (группа с избытком массы тела и ожирением), основной вариант диеты (группа с нормальными значениями ИМТ), или высокобелковая диета с включением смеси для энтерального питания (группа с дефицитом веса) в сочетании с антисекреторной терапией - омепразол 20 мг за 30 минут до завтрака и до ужина (суточная доза 40 мг). Длительность лечения составляла 8 недель. Через 4 недели проводился промежуточный контроль с оценкой переносимости лечения и его эффективности на основании контроля симптомов, а также динамики параметров состава тела. В конце лечения оценивались: приверженность к комбинированной терапии путем формального опроса; эффективность лечения на основании - симптомных вопросников, определения параметров состава тела методом биоимпедансометрии и оценки динамики эндоскопической картины у тех больных, у которых исходно был выявлен рефлюкс-эзофагит.

Дизайн исследования представлен на рисунке 9.

Одноцентровое открытое проспективное исследование

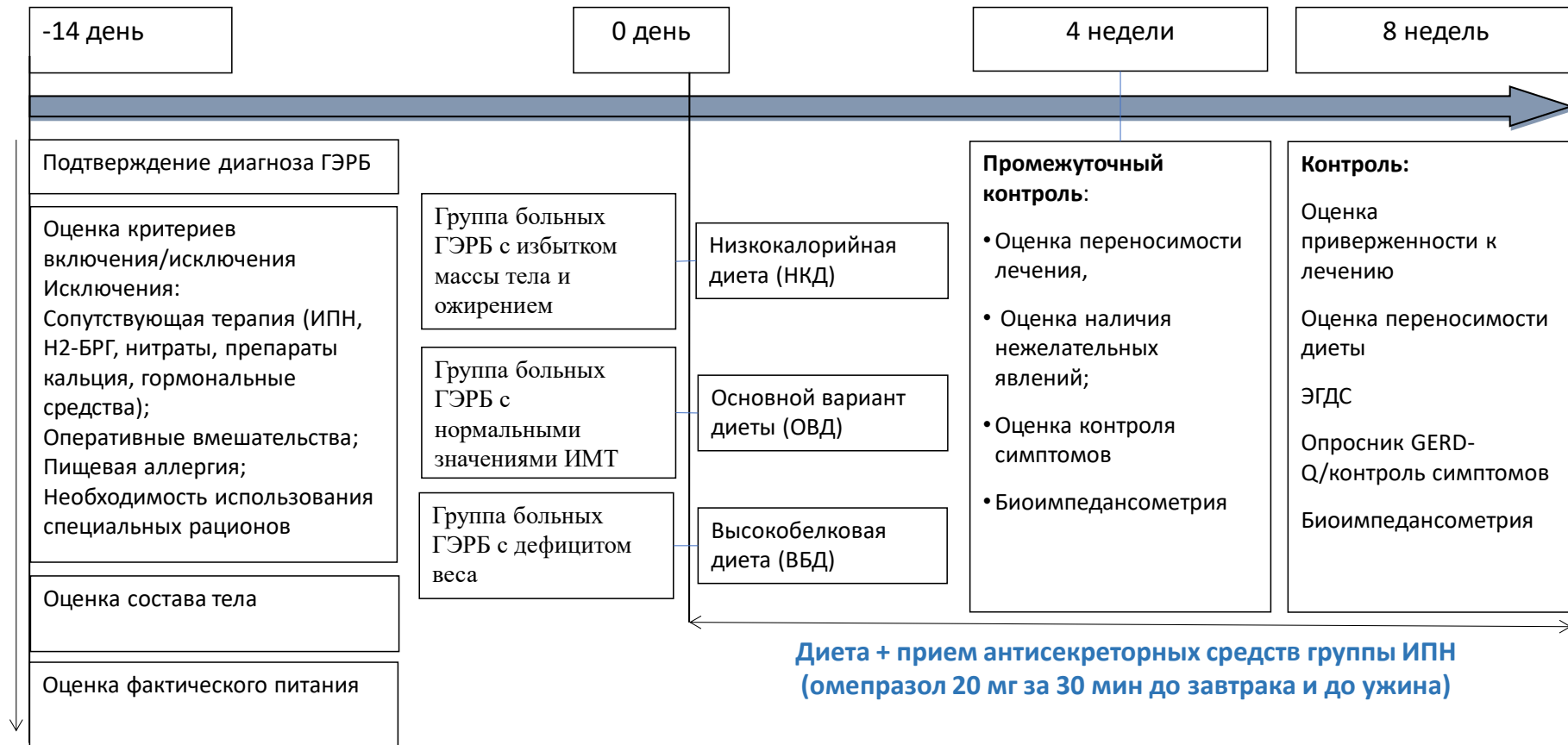


Рисунок 9. Дизайн открытого одноцентрового проспективного исследования по оценке эффективности использования стандартных диет в зависимости от исходных нарушений пищевого статуса пациента.

2.5 Изучение взаимосвязи алиментарных факторов с нарушениями моторики пищевода

С целью определения взаимосвязи параметров пищевого статуса с показателями моторики пищевода было проведено проспективное исследование с участием больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и представителей контрольной группы.

Дизайн и схема включения пациентов в исследование представлены на рисунке 10.

Использовались стандартные критерии включения и исключения, направленные на минимизацию влияния факторов, способных повлиять на моторику пищевода и вызвать повреждения слизистой оболочки.

Участникам исследования, подписавшим информированное согласие на участие, соответствующим критериям включения и при отсутствии критериев исключения было проведено комплексное обследование, включавшее оценку фактического питания, оценку состава тела, манометрию пищевода высокого разрешения, суточную пищеводную рН-импедансометрию, эзофагогастроскопию.

В соответствии с наличием критериев диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (п. 2.1.9) пациенты были разделены на группу ГЭРБ и контроля. Данные эндоскопического исследования пищевода использовались для распределения пациентов в подгруппы с наличием эрозивного рефлюкс-эзофагита (РЭ) и неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ).

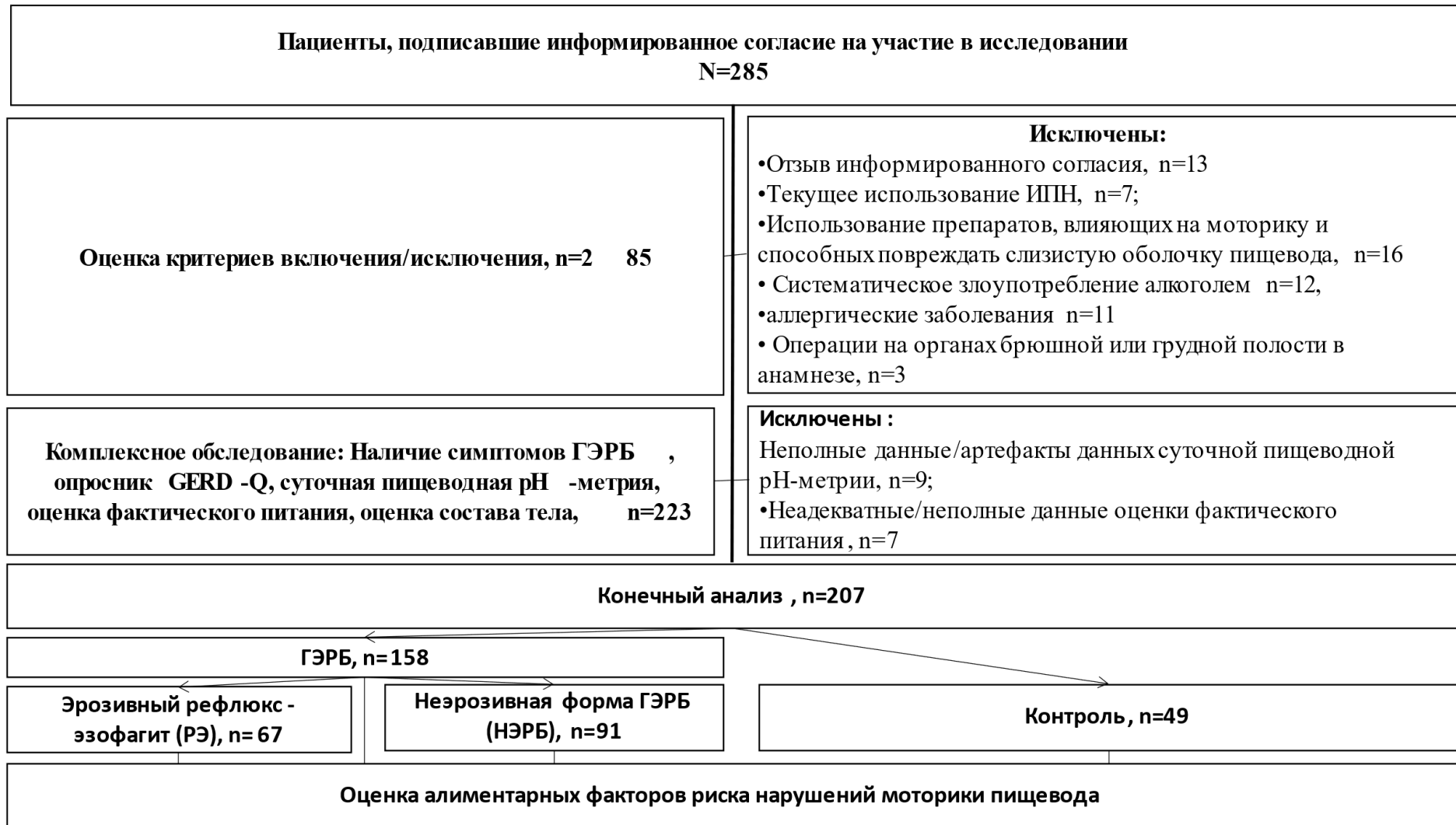


Рисунок 10. Дизайн и схема набора пациентов в исследование оценки алиментарных факторов риска нарушений моторики пищевода.

2.6 Оценка структуры количественного потребления отдельных категорий пищевых продуктов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Материалом данной части работы послужили результаты обследования пациентов, давших информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано в базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov, NCT0425569).

В исследовании использованы стандартные критерии отбора участников в соответствии с описанным в п. 2.2.

Верификация диагноза ГЭРБ проводилась согласно описанной выше методике.

Эндоскопическая оценка изменений слизистой оболочки пищевода служила для оценки формы ГЭРБ и исключения сопутствующих заболеваний при помощи панэндоскопа Olympus Exera II CV-180 (Olympus, Осака, Япония).

Те пациенты, у которых диагноз ГЭРБ не был подтвержден, составили контрольную группу.

Анализ структуры питания. Анализ рациона питания на основе частоты и количественного потребления продуктов и блюд осуществлялся при помощи стандартной прикладной программы для оценки фактического питания методом частотного анализа.

Пищевые паттерны пациентов определялись по стандартной методике [190-191]: рацион пациента представлялся в виде блюд с указанием веса порций, далее каждое блюдо преобразовывалось в набор продуктов с указанием веса ингредиентов согласно нормам закладки по картотеке блюд. Для уменьшения влияния индивидуальной вариабельности показателей адекватность потребления продуктов рациона оценивалась в соответствии с рекомендуемыми величинами «индекса здорового питания» [170,192], как частное от деления фактических величин на рекомендуемые. Для детализации паттерна каждый из параметров был разделен на подгруппы (например, для зерновых – подгруппы «пшеница», «рожь», «овес», «гречка», «пшено», «кукуруза») согласно

справочнику химического состава российских пищевых продуктов под ред. И.М. Скурихина и т.д. [193], при этом вес в подгруппах также был представлен в виде относительной величины от должного потребления этой группы продуктов.

2.7 Оценка влияния обогащения рациона пищевыми волокнами на показатели моторики пищевода

Было проведено одноцентровое открытое проспективное исследование (регистрационный номер на сайте регистрации данных клинических исследований www.clinicaltrials.gov NCT01882088).

В исследование включались больные НЭРБ с наличием дефицита потребления пищевых волокон, подтвержденного на основании оценки фактического питания.

Подтверждение диагноза неэрозивной формы ГЭРБ проводилось в соответствии с описанной выше последовательностью, при этом в ходе эндоскопического исследования у пациентов не должны были выявляться повреждения слизистой оболочки пищевода.

Оценка фактического питания проводилась при помощи стандартной прикладной программы (Оценка фактического питания, ГУ НИИ питания, Москва, Россия). Дефицит потребления пищевых волокон был установлен, когда суточное потребление пищевых волокон составляло менее 20 г/сут.

Всем пациентам были проведены манометрия пищевода высокого разрешения и суточная пищеводная рН-импедансометрия до и после модификации рациона.

Модификация количества пищевых волокон в рационе.

Для увеличения количества пищевых волокон в рационе больных НЭРБ использовался псилиум (Мукофальк, Др. Фальк Фарма, Германия) в пакетах по 5,0 г. Препарат содержит оболочку семян Подорожника овального – естественный источник частично растворимых ПВ. Выбор Мукофалька в качестве источника пищевых волокон обусловлен тем, что он является зарегистрированным лекарственным препаратом (номер регистрации в

Государственном реестре лекарственных средств П N014176/01 от 14.07.2008, с изм. №4 к П N014176/01-021020,2023), что позволяло обеспечить надежность поступления заявленной дозы ПВ всем пациентам. Прием препарата осуществлялся в соответствии с инструкцией, по 1 пакету три раза в день (суточная доза 15 г в день, что эквивалентно 12,5 г пищевых волокон). Перед использованием содержимое пакетика смешивали со 150 мл воды, и полученную суспензию принимали как можно скорее, после чего дополнительно выпивали жидкость в объеме 150 мл. За исключением использования ПВ, пациентам было рекомендовано придерживаться своей обычной диеты. В конце исследования был проведен опрос на предмет соблюдения приема исследуемого препарата и подсчитано количество использованных и неиспользованных пакетов, принесенных пациентом.

Во время исследования не разрешалось использование антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонного насоса, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или прокинетиков. При необходимости разрешалось применение антацидов: гидротальцит по 0,5 г (Рутацид, КРКА, Словения) не более четырех раз в день после еды – таблетку следовало разжевывать, а затем проглотить (согласно инструкции производителя). В ходе исследования пациенты должны были вести дневник, отмечая в нем наличие изжоги, отрыжки кислым, возможных нежелательных изменений в самочувствии.

Повторная суточная рН-импедансометрия пищевода, манометрия пищевода высокого разрешения, оценка количества баллов по опроснику GERD-Q и оценка фактического питания были проведены на 10-й день лечения (окончание лечения).

Основными анализируемыми параметрами исследования были наличие симптомов ГЭРБ в течение последних 7 дней, изменения в общей шкале GERD-Q, количество эпизодов рефлюкса, их кислотность и продолжительность; среднее давление в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) в состоянии покоя, минимальное давление в состоянии покоя, остаточное давление в состоянии покоя и процент расслабления. Дизайн исследования приведен на рисунке 11.

Одноцентровое открытое проспективное исследование

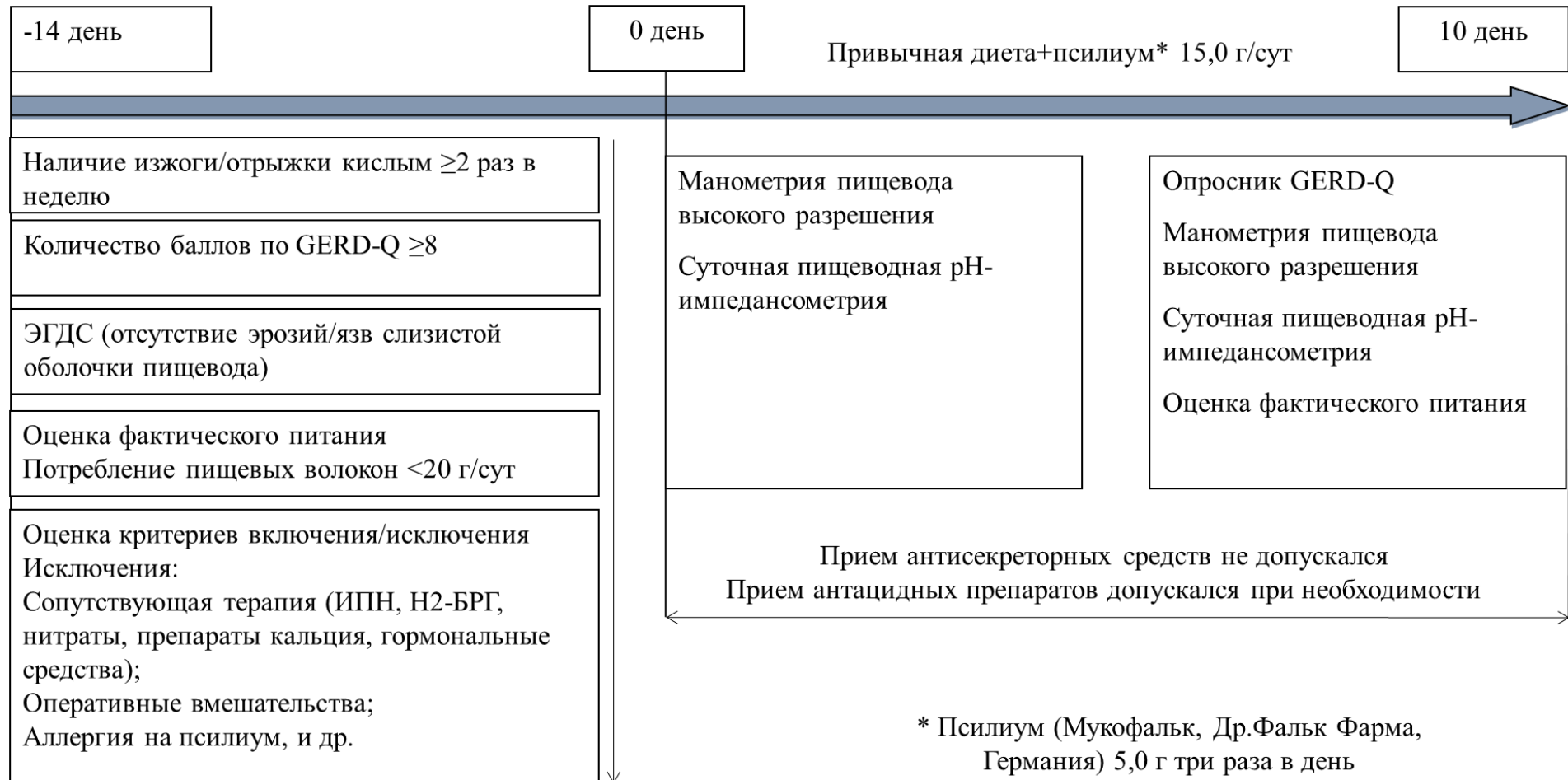


Рисунок 11. Дизайн исследования влияния пищевых волокон на моторику пищевода больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Примечания: ИПН – ингибиторы протонного насоса, H2-БРГ – блокаторы H2 рецепторов к гистамину.

2.8 Разработка критериев диагностики рефлюкс-ассоциированных заболеваний гортани и глотки на основе регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса и оптимизация тактики лечения больных с рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом

Решение данной задачи проводилось в несколько этапов.

В ходе первого этапа работы определялись пороговые критерии высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВГЭР), для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ со стороны ЛОР органов (хронический фарингит, хронический ларингит). Для этого больные ГЭРБ, диагноз у которых был установлен на основании типичных жалоб и верифицирован наличием патологического ГЭР, были дополнительно обследованы специалистом-отоларингологом для выявления соответствующих заболеваний. Кроме того, пациентам проводилось суточное мониторирование рН в пищеводе с использованием прибора «Гастроскан-24» и стандартной прикладной программы производителя (НПО «Исток-Система», Россия). В ходе работы использовались специально изготовленные для целей работы зонды, с особым расположением датчиков: проксимальный датчик располагался на уровне 5-6 шейных позвонков, средний датчик - в пищеводе на 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, а дистальный - в теле желудка (рисунок 12). Наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВГЭР) констатировалось на основании выявления как минимум одного эпизода снижения рН до значений 4,0 длительностью не менее 20 секунд за время исследования на уровне верхней трети пищевода. В исследование не включались больные ГЭРБ, у которых изменения ЛОР-органов имели инфекционную или аллергическую этиологию, являлись следствием воздействия раздражающих производственных и бытовых факторов, или возникали вследствие курения и систематического злоупотребления алкоголем. В ходе осмотра отоларингологом, помимо сбора жалоб и данных анамнеза, проводились фарингоскопия, ларингоскопия, при необходимости – с цитологическим и бактериологическим исследованиями.



Рисунок 12. Схема расположения датчиков рН-зонда для регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса.

Для расчета пороговых значений показателей суточной рН-метрии на уровне *верхней трети пищевода* (количество зарегистрированных ВГЭР, средние суточные значения рН, длительность эпизодов снижения рН менее 4), которые могли бы использоваться для диагностики взаимосвязи ЛОР проявлений с ГЭРБ, проведен анализ с построением ROC кривых. Пороговые значения выбирались на основании оптимальных соотношений чувствительности и специфичности.

На втором этапе проведено исследование, в котором принимали участие больные хроническим фарингитом (ХФ), резистентным к стандартной терапии, назначаемой по поводу имеющихся проявлений со стороны глотки. Диагноз ХФ устанавливался ЛОР-врачом на основании данных жалоб, анамнеза и фарингоскопической картины. В исследование не включались пациенты со смешанной формой хронического фарингита. Ранее проводимая терапия зависела от формы заболевания и назначалась в соответствии со стандартами лечения. У всех пациентов было проведено не менее двух курсов стандартного лечения, после использования которых изменения слизистой оболочки

сохранялись. В составе каждого из курсов использовались следующие варианты лечения.

При *атрофической форме* ХФ в составе стандартной терапии использовалась комбинация следующих видов лечения: орошение слизистой оболочки глотки раствором морской воды ежедневно 3-4 раза в сутки, не менее двух месяцев; полоскания изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением 5 капель 5% спиртового раствора йода в 200 мл воды не менее двух недель; ингаляционная терапия масляными (персиковое, оливковое, подсолнечное масло) или щелочными ингаляциями, не менее 2 раз в сутки, курсом не менее 10 дней; обработка слизистой оболочки задней стенки глотки 0,5% раствором Люголя не менее 10 дней; обработка задней стенки глотки маслами (персиковое, оливковое, подсолнечное) – проводилась всем пациентам, не менее 3 недель.

При *катаральной форме* ХФ использовали комбинацию из следующих вариантов лечения: орошение слизистой оболочки глотки раствором морской воды ежедневно 3-4 раза в сутки, не менее двух месяцев; полоскание глотки настоем шалфея 2 раза в сутки не менее двух месяцев; локальная антибактериальная терапия раствором гексаэтидина с концентрацией 0,1% в виде полосканий 2 раза в сутки с длительностью экспозиции не менее 30 секунд 2 раза в сутки 7 дней; ингаляции фузафунгина (4 ингаляции каждые 4 часа) 7 дней; курс обработки задней стенки глотки 0,5% раствором Люголя в течение 10 дней.

При *гипертрофической форме* ХФ использовали комбинацию из следующих видов лечения: орошение слизистой оболочки глотки раствором морской воды ежедневно 3-4 раза в сутки, не менее двух месяцев; полоскание глотки настоем шалфея 2 раза в сутки не менее двух месяцев; локальная антибактериальная терапия 0,1% раствором гексаэтидина в виде полосканий 2 раза в сутки с длительностью экспозиции не менее 30 секунд 2 раза в сутки 7 дней; ингаляции фузафунгина (4 ингаляции каждые 4 часа) 7 дней; обработка

задней стенки глотки раствором протаргола 2% 10 раз через 3 дня; прижигание слизистой оболочки задней стенки глотки раствором нитрата серебра 30%.

Резистентность к стандартной терапии хронического фарингита определялась на основании осмотра специалистом-оториноларингологом, в соответствии с оценкой динамики изменений слизистой оболочки глотки (сравнение фотографий, выполненных при фарингоскопии) на фоне лечения в стандартные сроки.

Всем больным проводилась суточная пищеводная рН-метрия с регистрацией ВГЭР, в соответствии с методикой, описанной выше в текущем разделе. При выявлении ВГЭР, назначалась антисекреторная терапия эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Проводилась оценка динамики изменений со стороны слизистой оболочки глотки на основании видеофарингоскопии в контрольные сроки 4, 8 и 24 недели после начала лечения. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения в контрольные сроки в зависимости от данных суточной пищеводной рН-метрии. В исследование не включались пациенты, которые на момент исследования принимали антисекреторную терапию и имели признаки хронического фарингита, этиология которого была известна и требовала специального лечения (например, инфекционные, онкологические, токсические, пылевые воздействия, аллергические заболевания и т.д.).

Наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса, в соответствии с полученными ранее результатами констатировалось тогда, когда при проведении рН-метрии в верхней трети пищевода регистрировались один или несколько диагностических признаков: снижение уровня рН менее 4, длившееся более 25 секунд; наличие эпизодов снижения рН в пищеводе менее 4 в количестве 2 и более; средние значения рН на уровне верхней трети пищевода менее 6,5.

Оценка динамики фарингоскопической картины проводилась оториноларингологом. Для оценки объективных признаков воспалительного процесса слизистой оболочки глотки использовались данные визуального осмотра в ходе фарингоскопии и фотографии задней стенки глотки,

выполненные в динамике. Критериями оценки служили наличие и выраженность следующих признаков: атрофии, гиперемии, отечности и гипертрофии лимфоидной ткани слизистой оболочки глотки, наличия слизистого отделяемого. Каждый из критериев оценивался по 10-балльной визуально-аналоговой шкале Лайкерта исходно и в каждой из контрольных точек (4, 8 и 24 недели лечения эзомепразолом). Наличие положительной динамики от лечения констатировалось следующим образом: если происходило полное купирование как минимум двух из пяти перечисленных критериев, по которым исходное количество баллов составляло не менее 5 по визуально-аналоговой шкале; уменьшение количества общего количества баллов на 50% и более от исходного количества по всем признакам.

2.9 Оценка локальной экспрессии генов провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке пищевода у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и её взаимосвязи с показателями моторики пищевода

В исследование включались больные ГЭРБ обоих полов, подписавшие форму информированного согласия до выполнения любых процедур, предусмотренных протоколом. Применялись стандартные критерии отбора участников в соответствии с описанным в п. 2.2

Обязательным условием отбора участников для данного этапа работы было отсутствие приема лекарственных препаратов, которые могли привести к формированию клинических и эндоскопических проявлений, аналогичных таковым при ГЭРБ: прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов (за исключением средств для кожного применения, при условии, что указанные средства использовались за 2 недели или более до включения в исследование), средств, влияющих на адренергические или ацетилхолиновые рецепторы, или обладающих местным раздражающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Процедуры исследования.

Верификация диагноза ГЭРБ. Верификация диагноза ГЭРБ проводилась по описанной ранее методике.

Эндоскопическая оценка изменений слизистой оболочки пищевода проводилась при помощи панэндоскопа "Olympus Exera II CV-180". Описание стадий эрозивного эзофагита проводилось в соответствии с Лос-анджелесской классификацией 1999г [77]. Больные ГЭРБ с наличием повреждений слизистой оболочки, соответствующих различной степени эзофагита согласно указанной классификации, были отнесены в группу с наличием эрозивного эзофагита (РЭ). В случае отсутствия соответствующих эрозий слизистой оболочки пациенты были распределены в группу неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ).

Суточная пищеводная рН-импедансометрия проводилась по стандартной методике, описанной в п. 2.1.7.

Анализ экспрессии генов. Для анализа экспрессии генов иммунной системы, вовлеченных в локальную воспалительную реакцию, в ходе эндоскопического исследования при помощи стерильного зонда проводился забор образцов ткани слизистой оболочки пищевода из зоны в пределах 5 см от пищеводно-желудочного перехода. При наличии рефлюкс-эзофагита, биопсия проводилась из краев эрозий.

Образцы слизистой оболочки пищевода, полученные в ходе эндоскопического исследования, помещали в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл, которые содержали 500 мкл среды для стабилизации РНК. Хранение образцов осуществлялось при температуре -20°C не более трех месяцев. Анализ уровня экспрессии генов осуществлялся по стандартной методике [192-193]. Для выделения нуклеиновых кислот из материала использовали наборы «Проба НК» («НПО ДНК-Технология», Россия). Далее осуществляли постановку теста «ИммуноКвантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). В данной тест-системе после выделения суммарного пула ДНК и РНК проводится реакция обратной транскрипции для получения матрицы м-РНК, комплементарной ДНК, которая в дальнейшем амплифицируется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Реакцию обратной транскрипции (синтез кДНК на полученной РНК) проводили в объеме 40 мкл. В качестве праймеров для обратной транскрипции использовали специфические олигонуклеотиды и обратную транскриптазу M-MuLV («Евроген», Россия). Уровень экспрессии оценивали методом сравнения пороговых циклов (метод $2\Delta\text{Cq}$ с нормировкой на референсные гены (бета-2 макроглобулина)). Относительное значение экспрессии гена X вычислялось по формуле:

$$\text{Expression}(X) = 2^{-(C_p(x) - NF)},$$

где $\text{Expression}(X)$ – экспрессия искомого гена X, NF – нормировочный фактор, вычисляемый по референсному гену; $C_p(x)$ – количество циклов амплификации искомого гена.

После этапа амплификации, по показателю индикаторного цикла программно рассчитывали уровень экспрессии мРНК следующих генов: интерлейкина 1b (IL-1b), интерлейкина 10 (IL-10), интерлейкина 18 (IL-18), фактора некроза опухоли альфа (TNFA), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), транскрипционного фактора GATA3 (GATA3), кластера дифференцировки 68 (CD68), и бета-2 микроглобулина (B2M).

Расчет *индекса воспаления* (ИВ), определяющего выраженность локальной воспалительной реакции на основании данных соотношения величин относительной экспрессии генов TNFA и IL-18, а также TLR4 и GATA3 производился по стандартной методике [196].

2.10 Изучение взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

Для изучения роли молекулярных факторов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни проведено проспективное неинтервенционное исследование с участием больных РЭ и НЭРБ, а также представителей контрольной группы без признаков заболевания, давших добровольное информированное согласие на участие.

Помимо стандартных критериев отбора в исследование, описанных выше, в анализ не включались данные тех пациентов, у которых имелись признаки активного воспалительного процесса любой локализации и аутоиммунные заболевания, а также пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию.

Участникам исследования проводились манометрия пищевода высокого разрешения, суточная пищеводная рН-импедансометрия эндоскопическое исследование и исследование концентрации ряда молекулярных факторов сыворотки крови. В число анализируемых молекулярных факторов были включены: трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA), интерлейкин 1 альфа (IL-1a), трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF-b2), комплементарный фактор D,

субстанция Р, фактор роста соединительной ткани (СТGF), нейрокинин А, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-b1), проинтерлейкин 1 бета (pro-IL-1b). Забор биологического материала производился в день проведения инструментальных методов исследования, утром, натощак, после воздержания от приема пищи как минимум в течение 8 часов. После центрифугирования, сыворотка крови подвергалась замораживанию при температуре -20°C и хранилась не более двух месяцев. Анализ производился методом ИФА на приборе Sunrise – basic Tecan (Tecan Austria GmbH, Грөдиг, Австрия) с использованием стандартных наборов для ИФА (BCM Diagnostics, Вудленд, США). Проведена оценка уровней количественного определения этих веществ у больных с различными формами ГЭРБ и оценка корреляционной взаимосвязи их концентрации в сыворотке крови с параметрами суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения.

2.11. Статистический анализ полученных данных

Накопление, корректировка, систематизация и визуализация данных, полученных в результате исследований, осуществлялись в электронных таблицах «Microsoft Office Excel». Материалы каждого исследования подвергались статистической обработке одномоментно по его завершении с использованием методов непараметрического анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США) и «SPSS 19» (IBM Inc, США).

Количественные показатели предварительно оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. В случаях, если распределение отличалось от нормального, центробежные тенденции описывались при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR, [25%-75%]), а для сравнения независимых выборок применялся U-критерий Манна-Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить

значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. При сравнении количественных показателей и номинальных данных различия считали достоверными при значениях уровня статистической значимости различий $p < 0,05$.

Для сравнения относительного числа обследуемых, принадлежащих одной или разным совокупностям, но обладающих одним признаком, использовался Z-тест с двумя пропорциями. При этом проверялась нулевая гипотеза (H_0) о том, что $H_0: \mu_1 = \mu_2$ (пропорции из двух популяций – μ_1 и μ_2 соответственно – равны). Для расчета использовался соответствующий модуль программного комплекса «STATISTICA 10». В случае, если рассчитываемый критерий z находился в пределах диапазона значений менее 0,05, принималась альтернативная гипотеза о том, что пропорции в исследуемых популяциях не равны.

Для сравнения двух связанных выборок по количественным показателям, измеренным в непрерывной или порядковой шкале вне зависимости от нормальности распределения выборки использовался критерий Вилкоксона. В настоящей работе данный критерий использовался для сравнения параметров в изучаемой группе до и после воздействия.

Для выявления и оценки выраженности взаимосвязи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей в работе использован коэффициент ранговой корреляции R по Спирмену (Spearman rank R). Расчет значений этого коэффициента проводился при помощи стандартной прикладной программы. Достоверными являлись значения ранговой корреляции при уровне статистической значимости различий менее 0,05. При этом для оценки выраженности взаимосвязи между признаками использовались стандартные критерии шкалы Чеддока:

- ✓ значения коэффициента R менее 0,3 соответствовали слабой взаимосвязи;

- ✓ значения в диапазоне от 0,3 до 0,5 - признаком взаимосвязи умеренной силы;
- ✓ при значениях от 0,5 до 0,7 – взаимосвязь заметной силы;
- ✓ значения от 0,7 до 0,9 – высокой силы;
- ✓ в случае значений 0,9 и более - признаком весьма высокой взаимосвязи.

В качестве количественной меры эффекта (для оценки силы связи между двумя бинарными величинами) применялся расчет значений отношения шансов (ОШ). ОШ отражает отношение вероятности выявления признака в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности выявления признака в контрольной группе (где воздействие фактора риска отсутствует). Отношение шансов при сравнении двух групп рассчитывалось как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Под шансами понимают отношение числа исследуемых с наличием признака к числу исследуемых с отсутствием признака. Значимость взаимосвязи признака и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для статистического анализа парных исходов использовался расчет относительного риска (ОР), который отражает отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе. Значения ОР равные 1 отражали отсутствие различий в рисках наступления исходов в основной и контрольной группе.

Для расчета пороговых значений характеристик высокого рефлюкса использовался анализ ROC кривых. Данный анализ обеспечивает количественную оценку точности значений диагностического показателя для различения двух состояний – наличия заболевания и его отсутствия. Дискриминационная точность диагностического теста измеряется его способностью правильно классифицировать известные объекты контроля и наблюдения. При анализе используется ROC-кривая, график зависимости чувствительности от 1-специфичности диагностического теста. Выбор

оптимальных значений производился на основании максимальных значений диагностической точности (площадь под кривой чувствительность – 1-специфичность) [197-198].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка распространенности типичных симптомов ГЭРБ среди взрослого городского населения

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проведена валидация разработанной анкеты по описанной методике. На втором этапе проведен опрос среди взрослого городского населения в крупных городах России. Схема включения пациентов в исследование и отбор данных для проведения анализа приведены на рисунке 13.

3.1.1. Валидация анкеты для самостоятельного заполнения пациентами.

Оценка распространенности симптомов ГЭРБ проводилась при помощи структурированного опросника – анкеты для самостоятельного заполнения пациентом. Анкета была специально разработана для целей исследования и апробирована с участием 115 больных ГЭРБ, и 104 человек контрольной группы без признаков заболевания. Апробация анкеты проходила на базе ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Основная и контрольная группы были сопоставимы по половому составу: 70 (60,9%) женщин и 45 (39,1%) мужчин в основной группе, 68 (65,4%) женщин и 36 (34,6%) мужчин в группе контроля. Возрастной состав групп также не отличался: средний возраст ($M \pm m$) составил $51,2 \pm 13,2$ лет в группе ГЭРБ и $45,4 \pm 8,3$ лет в группе контроля. При апробации анкеты выявлено, что время, необходимое для заполнения анкеты составляло, в среднем, $5,4 \pm 1,2$ минут.

При оценке характеристик диагностического теста в отношении *выявления изжоги* выявлено - ИП – 97, ЛО – 18, ЛП- 10, ИО – 94. Таким образом, ДЧ составила 84,35%, ДС – 90,38%, ДТ = 87,2%, ПЦПР – 90,65%, ПЦОР – 83,93%.

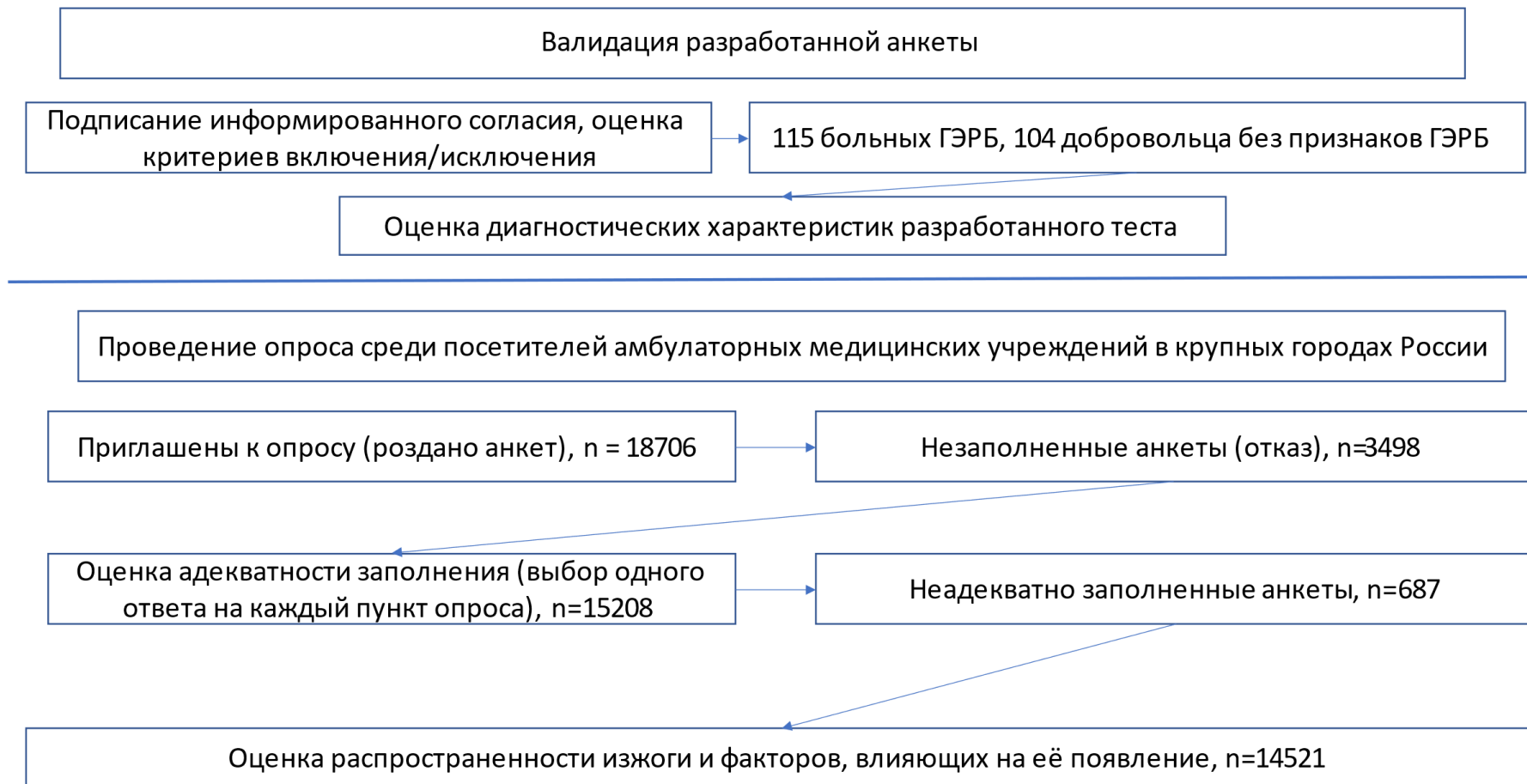


Рисунок 13. Схема включения пациентов в исследование и отбор данных для проведения анализа распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Примечание – n – количество опрошенных/анкет; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При оценке диагностических характеристик анкеты в отношении *вероятности подтверждения наличия болезни* при сумме баллов более 7, выявлено: ИП - 107, ЛП - 4, ЛО - 8, ИО - 90. Таким образом, расчётные значения диагностической чувствительности оказались равными 93,04%, ДС – 95,76%, ДТ – 94,25%; ПЦПР – 96,4%, ПЦОР – 91,84%.

Полученные данные позволили сделать вывод о возможности использования анкеты с целью верификации наличия симптомов ГЭРБ, а при количестве баллов более 7 с высокой долей вероятности предполагать наличие ГЭРБ.

3.1.2 Анализ распространенности изжоги

В процессе проведения исследования было роздано 18706 анкет, опрошено 15208 человек (доля заполненных анкет 81,3%).

После предварительной обработки, в процессе которой была проведена выбраковка некорректно заполненных анкет (тех, которые были заполнены частично, а также в которых на вопросы, предполагавшие наличие лишь одного ответа указаны несколько ответов и т.д.) конечному анализу оказались доступны данные 14521 респондента. При этом, среди респондентов преобладали лица женского пола: опрошено 8037 женщин и 6484 мужчин (соответственно, 55,34% и 44,65% от общего количества опрошенных, $p < 0,001$). Распределение количества доступных для конечного анализа анкет по городам России представлено на рисунке 14.

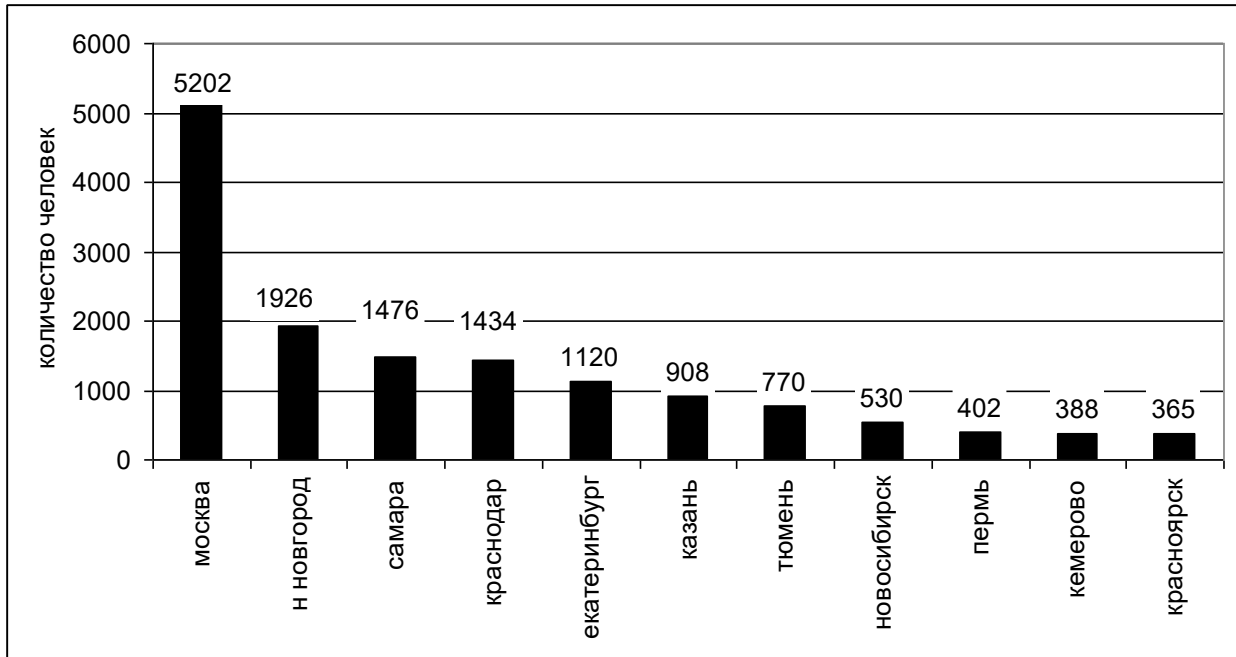


Рисунок 14. Распределение количества доступных конечному анализу анкет по городам России.

Относительное число опрошенных от количества проживающих в соответствующих городах, составило, в среднем 0,0578% [95% ДИ 0,0567-0,0588].

В процессе исследования выявлено, что изжогу с различной периодичностью испытывали 8643 человека или 59,5% респондентов [95% ДИ 58-60%].

Распространенность изжоги в различных городах страны составила от 459,6 (Красноярск) до 670,5 (Екатеринбург) человек на 1000 населения, в среднем составив ($M \pm s$) $590,65 \pm 62,04$ на 1000 человек [95% ДИ 548,97-632,33], (рисунок 15).

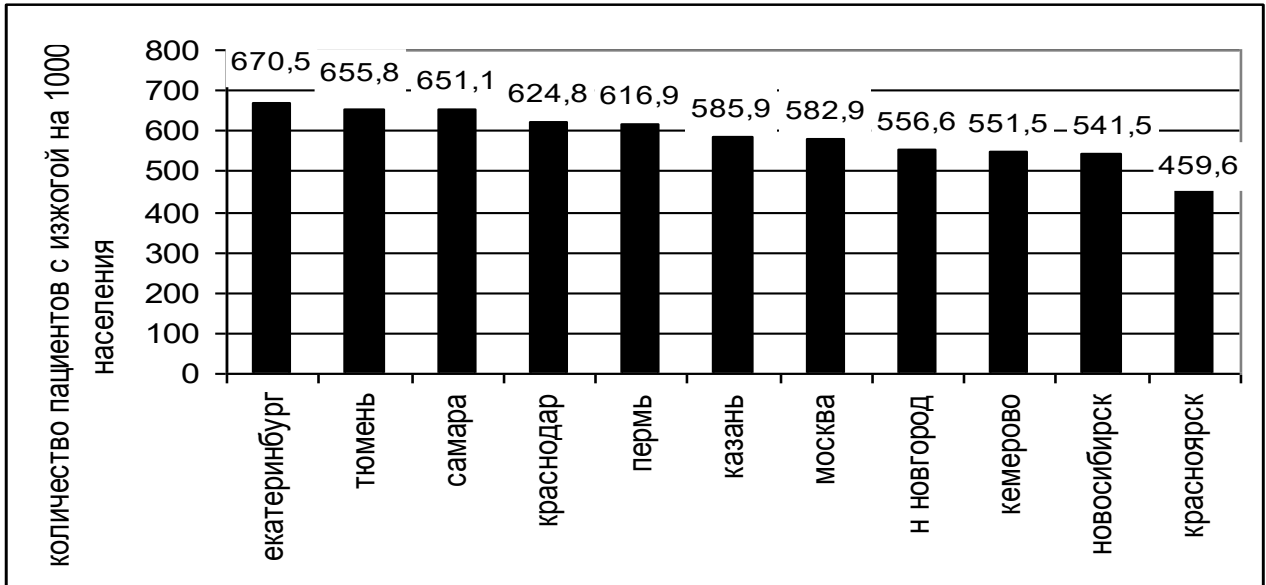


Рисунок 15. Распространённость симптома изжоги по городам России (на 1000 населения)

Оказалось, что $\frac{2}{3}$ пациентов, ответивших положительно на вопрос о наличии изжоги, испытывают данный симптом часто и постоянно, то есть как минимум 2 раза в неделю (рисунок 16). С другой стороны, лица, испытывающие изжогу более 2 раз в неделю, составили 22,7% среди всех опрошенных.

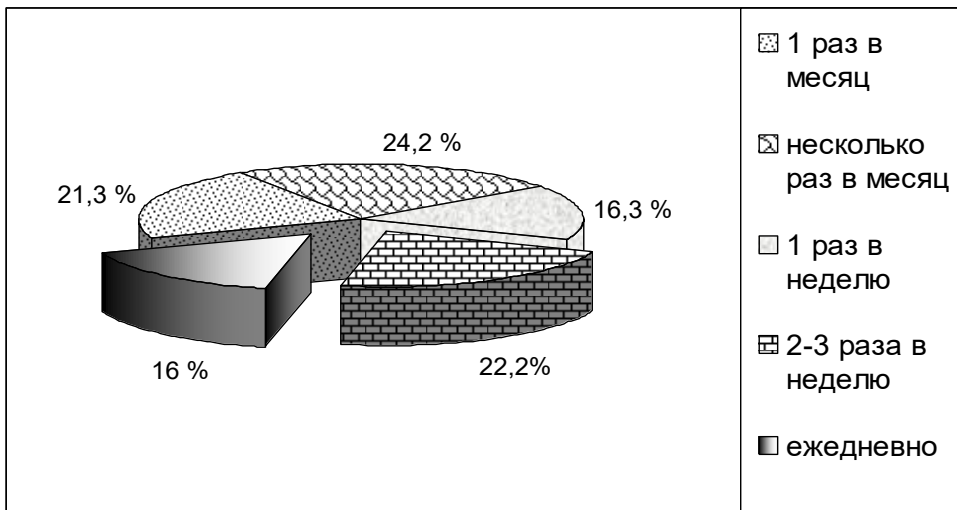


Рисунок 16. Распределение частоты возникновения изжоги среди испытывавших симптом респондентов

Распределение встречаемости изжоги различной частоты возникновения в городах, где проводилось исследование, представлено на рисунке 17.

Характерно, что в тех городах, где распространённость изжоги в целом среди населения была выше – Екатеринбург, Тюмень, Краснодар, Самара, Пермь, Казань – распространённость частой изжоги (возникающей 2 и более раз в неделю) также была высокой, что может косвенно свидетельствовать о достоверности полученных результатов.

Распространённость изжоги в тех регионах, которые располагались восточнее (Красноярск, Кемерово, Новосибирск) была меньше по сравнению с располагавшимися центральнее (Пермь, Екатеринбург, Тюмень, Казань) и западнее (Краснодар, Москва, Самара, Нижний Новгород). Статистический анализ выявил достоверные различия по распространённости изжоги между указанными группами городов (52,6% против 63,1%, $p < 0,0001$ при сравнении «восточной» и «центральной» групп и 52,6% против 59,3%, $p < 0,0001$ при сравнении «восточной» и «западной» групп).

Анализ распространённости «частой» изжоги в различных федеральных округах России показал, что 2 и более раз в неделю симптом испытывали 25,7% жителей Уральского федерального округа, 24,6% – Южного, 23,2% – Центрального, 22,9% – Приволжского, и лишь 12,1% – Сибирского. При этом распространённость частой изжоги в Сибирском федеральном округе была достоверно меньше, чем в других округах, в которых проводилось исследование (во всех случаях сравнения $p < 0,001$). Напротив, в Уральском федеральном округе частую изжогу испытывали достоверно больше респондентов, чем в других округах, за исключением Южного, с которым данные были сопоставимы (Приложение А). Учитывая, что в эпидемиологических исследованиях наличие изжоги с частотой возникновения 2 и более раз в неделю рекомендуется использовать в качестве маркера распространённости ГЭРБ, полученные данные позволяют судить о различиях в распространённости заболевания в указанных регионах России.

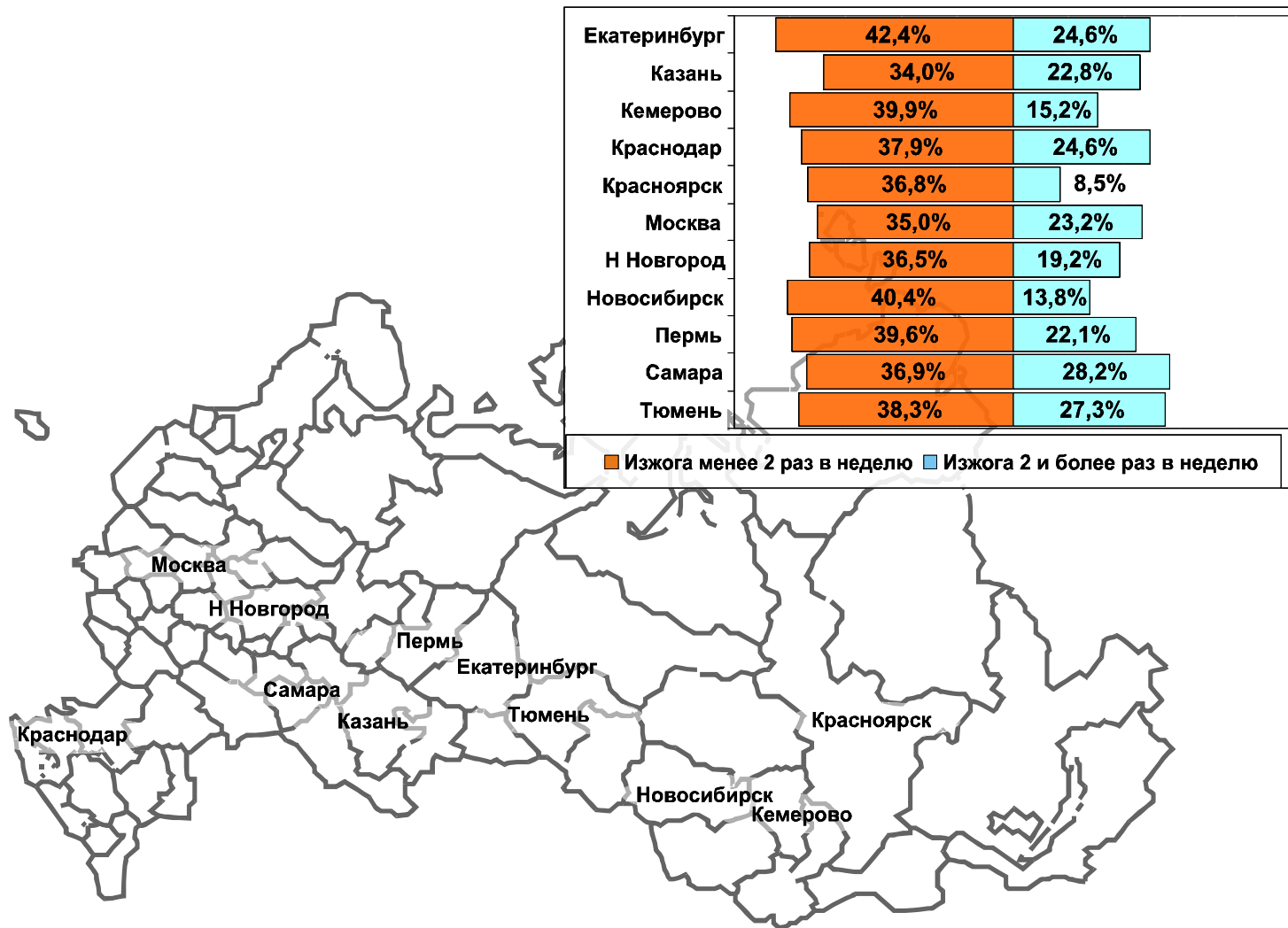


Рисунок 17. Распространённость различной частоты изжоги среди всех респондентов в городах, где проводилось исследование

Статистически достоверных различий по половому составу среди лиц, испытывавших изжогу, найдено не было: наличие этого симптома было выявлено у 4745 (или 59,0%) женщин и у 3898 (60,1%) мужчин, $p = 0,19$. Группы пациентов, у которых наличие изжоги не было выявлено были по половому составу также сопоставимы: 3292 (41,0%) женщин против 2586 (39,8%) мужчин, $p = 0,17$. Распространённость изжоги с различной частотой возникновения среди мужчин и женщин представлена в таблице 4.

Таблица 4. Распространённость изжоги с различной частотой возникновения среди респондентов

	Наличие симптома изжоги с указанной частотой возникновения				<i>P</i>
	женщины		мужчины		
	N	%	N	%	
1 раз в месяц	1026	12,8	820	12,7	0,83
несколько раз в месяц	1208	15,0	881	13,6	0,014
1 раз в неделю	767	9,5	646	10,0	0,40
2-3 раза в неделю	1040	12,9	874	13,5	0,34
ежедневно	704	8,8	677	10,4	0,006

Примечание - N-количество испытывающих изжогу респондентов; % - доля от количества опрошенных данного пола.

Оказалось, что в группе респондентов, испытывающих изжогу с частотой 2-3 раза в месяц, преобладали женщины, в то время как в группе, испытывающей симптом ежедневно, было достоверно больше у мужчин. В то же время, различий по распространённости редкой изжоги (то есть возникающей менее 2 раз в неделю) среди респондентов обоих полов, выявлено не было (37,3% для женщин и 36,2% для мужчин, $p = 0,15$). Частая же изжога (возникающая 2 и более раз в неделю) наблюдалась достоверно более часто среди опрошенных мужчин (21,7% среди женщин, 23,9% среди мужчин, $p = 0,0015$).

При сравнении групп мужчин и женщин, испытывающих изжогу по частоте возникновения симптома, выявлено, что редкую изжогу испытывали

чаще женщины (63,2%) чем мужчины (60,2%), $p = 0,0039$. В то время как в группе с частой изжогой преобладали мужчины (39,8% против 36,8%, $p = 0,0039$).

Средний возраст всех респондентов составил $42,0 \pm 17,2$ лет. При этом испытывающие изжогу были старше тех, у кого наличие этого симптома отмечено не было: $43,9 \pm 13,8$ лет, против $38,9 \pm 15,7$ лет, $p < 0,001$). Данные о возрасте респондентов обоих полов в зависимости от наличия и частоты возникновения изжоги приведены в таблице 5.

Таблица 5. Средний возраст пациентов в зависимости от наличия изжоги и частоты возникновения изжоги

	Возраст респондентов (M±s)		P
	Женщины	Мужчины	
Респонденты без изжоги	$40,5 \pm 15,9^\dagger$	$37,5 \pm 15,8^*$	<0,001
Испытывающие изжогу (любой интенсивности)	$45,4 \pm 14,2^\dagger$	$42,1 \pm 13,8^*$	<0,001
Респонденты с изжогой менее 2 раз в неделю	$43,6 \pm 14,1^+$	$40,1 \pm 13,5^\ddagger$	<0,001
Респонденты с изжогой 2 и более раз в неделю	$48,5 \pm 13,8^+$	$45,1 \pm 13,7^\ddagger$	<0,001

Примечания – $^\dagger - p < 0,001$; $^* - p < 0,001$; $^+ - p < 0,001$; $^\ddagger - p < 0,001$.

Респонденты, у которых изжога возникала часто (2 и более раз в неделю) были старше тех, у кого этот симптом возникал редко. Эта тенденция прослеживалась в отношении лиц обоих полов, несмотря на то что принимавшие участие в исследовании мужчины были достоверно моложе женщин.

Для анализа распределения частот встречаемости изжоги в различных возрастных группах населения все респонденты были разделены на 7 возрастных групп: от 18 до 29 лет и далее с межгрупповым интервалом 10 лет. Учитывая небольшое число респондентов в возрасте 70 лет и старше, они были объединены в общую группу. Среди всех возрастных групп наибольшая распространённость изжоги приходилась на возраст 40-49 и 50-59 лет (рисунок 18). Распространённость изжоги последовательно увеличивалась к этому возрасту, в дальнейшем снижаясь.

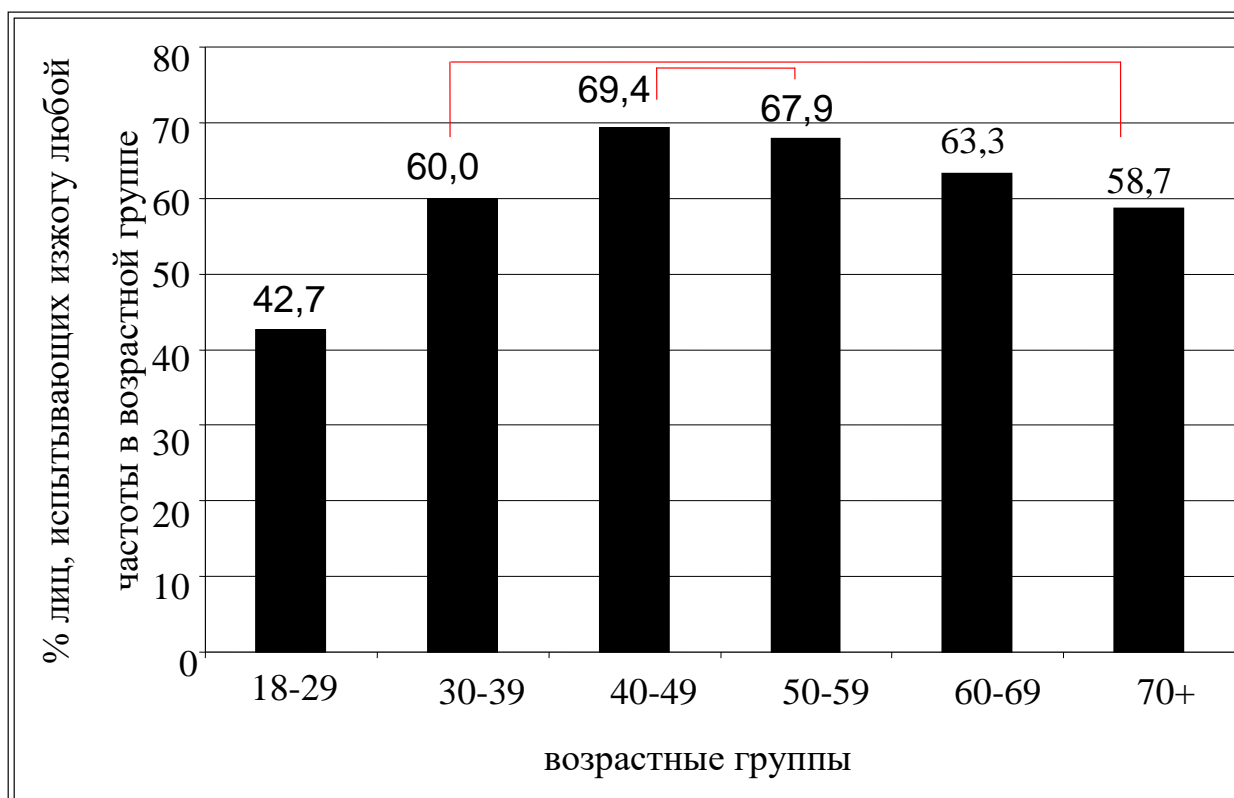


Рисунок 18. Частота встречаемости изжоги в различных возрастных группах

Примечание - Скобками обозначены группы, между которыми статистически достоверных различий не существует ($p > 0,05$).

Эта тенденция прослеживалась среди лиц обоих полов (рисунок 19). Однако, мужчины в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет отмечали наличие изжоги значительно чаще женщин (72,6% мужчин против 66,5% женщин, $p < 0,001$ для группы 40-49 лет; и, соответственно, 70,5% против 66,4%, $p < 0,05$ для группы 50-59 лет), в то время как в возрастной группе 60-69 лет изжогу чаще испытывали женщины (65,4% против 59,6% соответственно, $p = 0,03$).

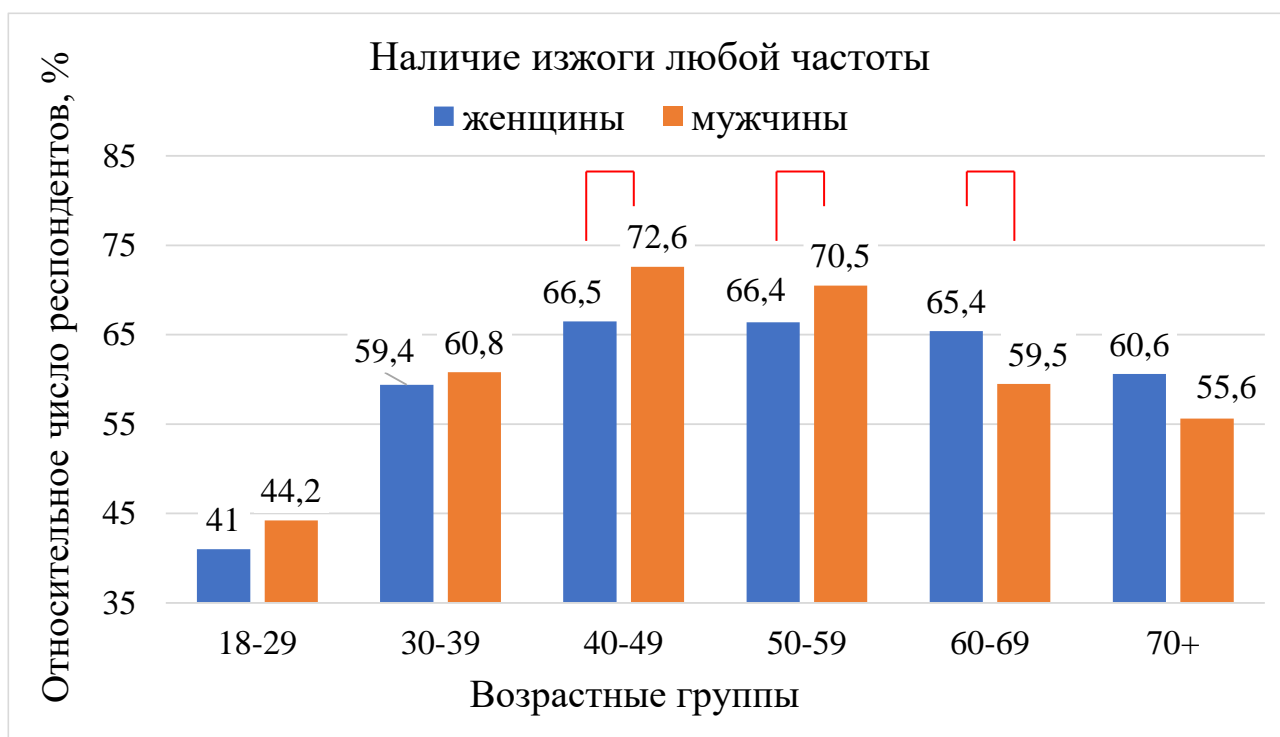


Рисунок 19. Распространённость изжоги в возрастных группах из расчета на количество опрошенных соответствующего пола и возраста

Примечание - Скобками обозначены группы, между которыми существуют достоверные различия ($p < 0,05$).

Оказалось, что эти явления связаны с частотой возникновения симптома. Так, в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет изжогу 2 и более раз в неделю чаще испытывали мужчины чем женщины, в то время как для редкой изжоги различий между полами выявлено не было (таблица 6). Преобладание лиц женского пола, среди испытывающих изжогу лиц в возрасте 60-69 лет было обусловлено большей распространённостью у этой группы редкой изжоги (статистически достоверных различий по распространённости частой изжоги выявлено не было).

Таблица 6. Распределение частоты различной частоты возникновения изжоги среди лиц обоих полов в различных возрастных группах

	Частота возникновения изжоги менее 2 раз в неделю					Частота возникновения изжоги 2 и более раз в неделю				
	женщины		мужчины		p	женщины		мужчины		P
	N	%	N	%		N	%	N	%	
18-29	552	31,47	581	31,89	0,78	168	9,58	225	12,35	0,008
30-39	685	41,17	567	40,01	0,52	303	18,21	294	20,75	0,08
40-49	759	41,68	681	42,06	0,82	452	24,82	494	30,51	0,0002
50-59	576	37,94	317	35,66	0,26	432	28,46	310	34,87	0,001
60-69	300	34,13	140	28,63	0,037	275	31,29	151	30,88	0,88
70+	129	32,17	61	24,60	0,04	114	28,43	77	31,05	0,48

Примечание - N-количество человек в возрастной группе соответствующего пола испытывающих изжогу с указанной частотой. %-доля лиц, испытывающих изжогу среди лиц данного пола и возраста.

В целом, распространённость частой изжоги с возрастом увеличивалась, достигая максимума у группы лиц 50-59 лет, оставалась в дальнейшем на стабильном уровне. Распространённость исследуемого симптома с частотой возникновения менее 2 раз в неделю среди наших респондентов также имела тенденцию к росту в группах до 40-49 лет, однако у лиц старшего возраста доля изжоги такой частоты снижалась (рисунок 20, таблица 7).

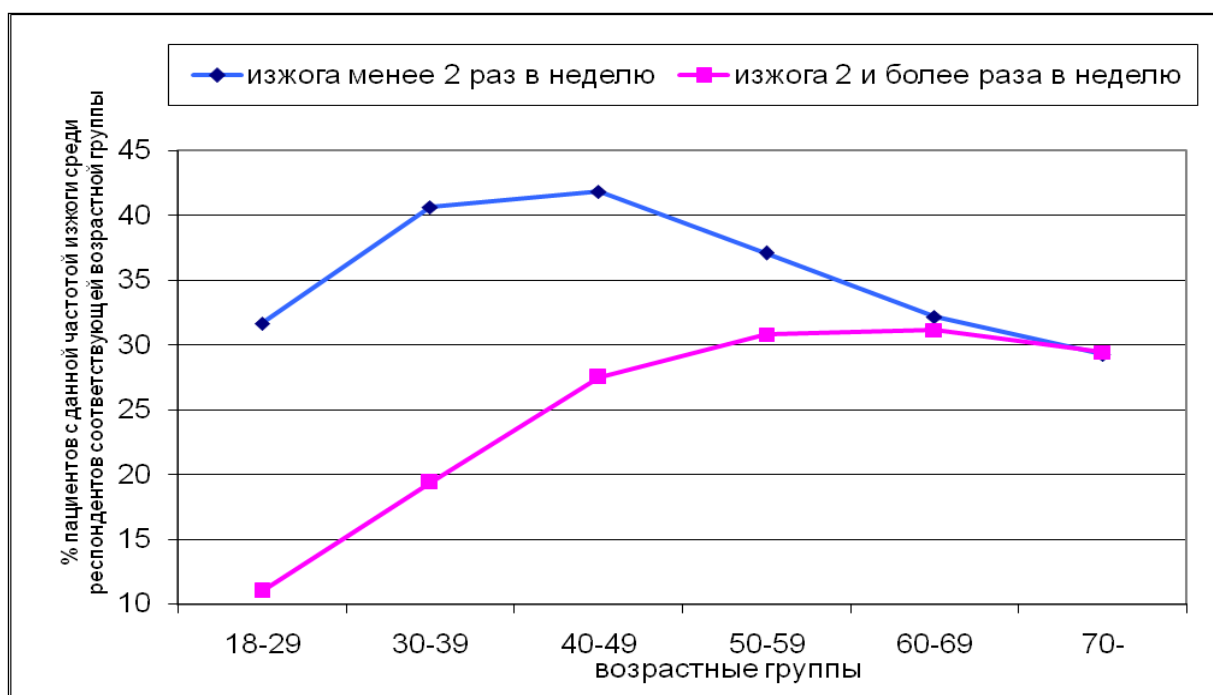


Рисунок 20. Распространённость изжоги с различной частотой возникновения в возрастных группах пациентов

Таблица 7. Распространенность изжоги различной интенсивности у респондентов различных возрастных групп.

	Возрастные группы, лет						В целом
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
Количество респондентов, n	3576	3081	3440	2407	1368	649	14521
1+ раз/нед, %	18,3	29,9	38,9	41,6	40,8	36,4	32,4
2+ раз/нед, %	11,0	19,4	27,5	30,8	31,1	29,4	22,7

Примечания – раз/нед – раз в неделю; 1+ - 1 и более раз; 2+ - два и более раз, n- количество пациентов в подгруппе.

Учитывая, что в соответствии с текущими рекомендациями [15], для оценки вероятности наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни учитываются два фактора – частота и интенсивность симптомов заболевания, при том для интенсивных симптомов допускается меньшая частота

возникновения (не менее 1 раза в неделю), был проведен дополнительный анализ по оценке распространенности изжоги с частотой не менее 1 раза в неделю у пациентов различных возрастных групп (таблица 8, таблица 9).

Таблица 8. Значения уровней статистической значимости различий при сравнении распространенности изжоги с частотой возникновения 1 раз в неделю и более в различных возрастных группах.

Возрастные группы	Возрастные группы				
	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70+ лет
18-29 лет	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
30-39 лет	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0011
40-49 лет	<0,0001	-	0,0381	0,2239	0,2299
50-59 лет	<0,0001	0,0381	-	0,6316	0,0166
60-69 лет	<0,0001	0,2239	0,6316	-	0,0588

Примечания – приведены уровни статистической значимости различий (p) при парном сравнении групп.

Таблица 9. Значения уровней статистической значимости различий при сравнении распространенности изжоги с частотой возникновения 2 раза в неделю и более в различных возрастных группах.

Возрастные группы	Возрастные группы				
	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70+ лет
18-29 лет	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
30-39 лет	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
40-49 лет	<0,0001	-	0,0058	0,0117	0,3142
50-59 лет	<0,0001	0,0058	-	0,8412	0,524
60-69 лет	<0,0001	0,0117	0,8412	-	0,4362

Примечания – приведены уровни статистической значимости различий (p) при парном сравнении групп.

Возникновение изжоги у большинства респондентов было связано с приемом пищи (73,6%), значительно реже провоцировали изжогу наклонное положение тела (19,3%), голодание (16,1%), физические нагрузки (13,6%). Ночью и при стрессовых ситуациях изжогу отмечали 11,9% и 10,6% испытывавших этот симптом респондентов. Распределение по значимости факторов, способствующих возникновению изжоги, было сходным среди лиц обоих полов. Однако женщины более часто испытывали изжогу после приема пищи и в наклонном положении тела. В то время как мужчины чаще женщин указывали на возникновение изжоги при физических нагрузках, натошак и в ночной период. Доли респондентов обоих полов, испытывающих изжогу при стрессовых ситуациях, были сопоставимы (рисунок 21).

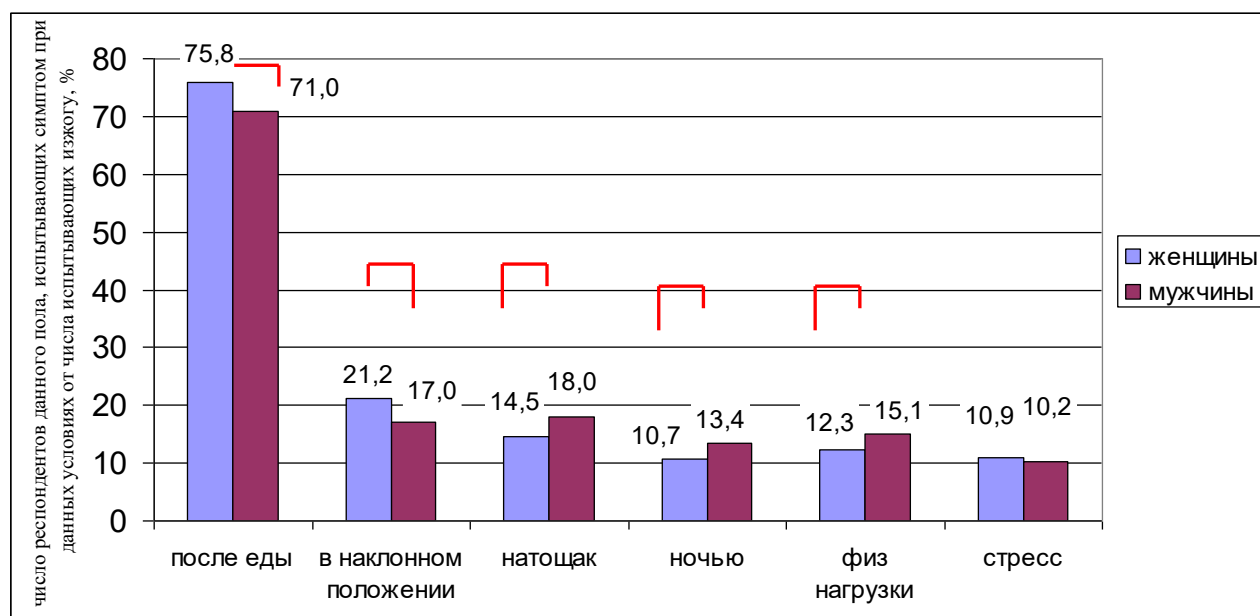


Рисунок 21. Распределение относительных частот условий возникновения изжоги среди мужчин и женщин.

Примечание - Скобками обозначено наличие достоверных связей между подгруппами ($p < 0,001$) для всех обозначенных групп.

При анализе распределения условий возникновения изжоги выявлено последовательное увеличение частоты возникновения изжоги в старших возрастных группах при таких условиях как после приема пищи, при физических нагрузках, в наклонном положении тела и в ночной период. В то время как

частота встречаемости изжоги при стрессе с возрастом уменьшается (рисунок 22).

Таким образом, изжога является часто встречающимся симптомом среди городских жителей России, обращающихся за терапевтической медицинской помощью (59,5% опрошенных). Впервые показано, что среди указанной группы респондентов 22,7% испытывают изжогу часто и постоянно, что позволяет предполагать у них высокую вероятность наличия ГЭРБ. Изжога наиболее часто встречается в возрасте 40-59 лет, при часто и постоянно симптом испытывают больше мужчин, нежели женщин. Прием пищи является наиболее частым провоцирующим изжогу фактором, не зависящим от пола или возраста респондентов; при физических нагрузках, ночью, при голоде изжога чаще возникает у мужчин, в то время как при приеме пищи и в наклонном положении тела – у женщин. Распространенность частой изжоги в восточных регионах страны достоверно меньше, нежели в центральных и западных областях, что нужно учитывать при планировании организации лечебно-профилактических и образовательных мероприятий.

Результаты этого раздела работы отражены в нескольких основных публикациях [199-201].

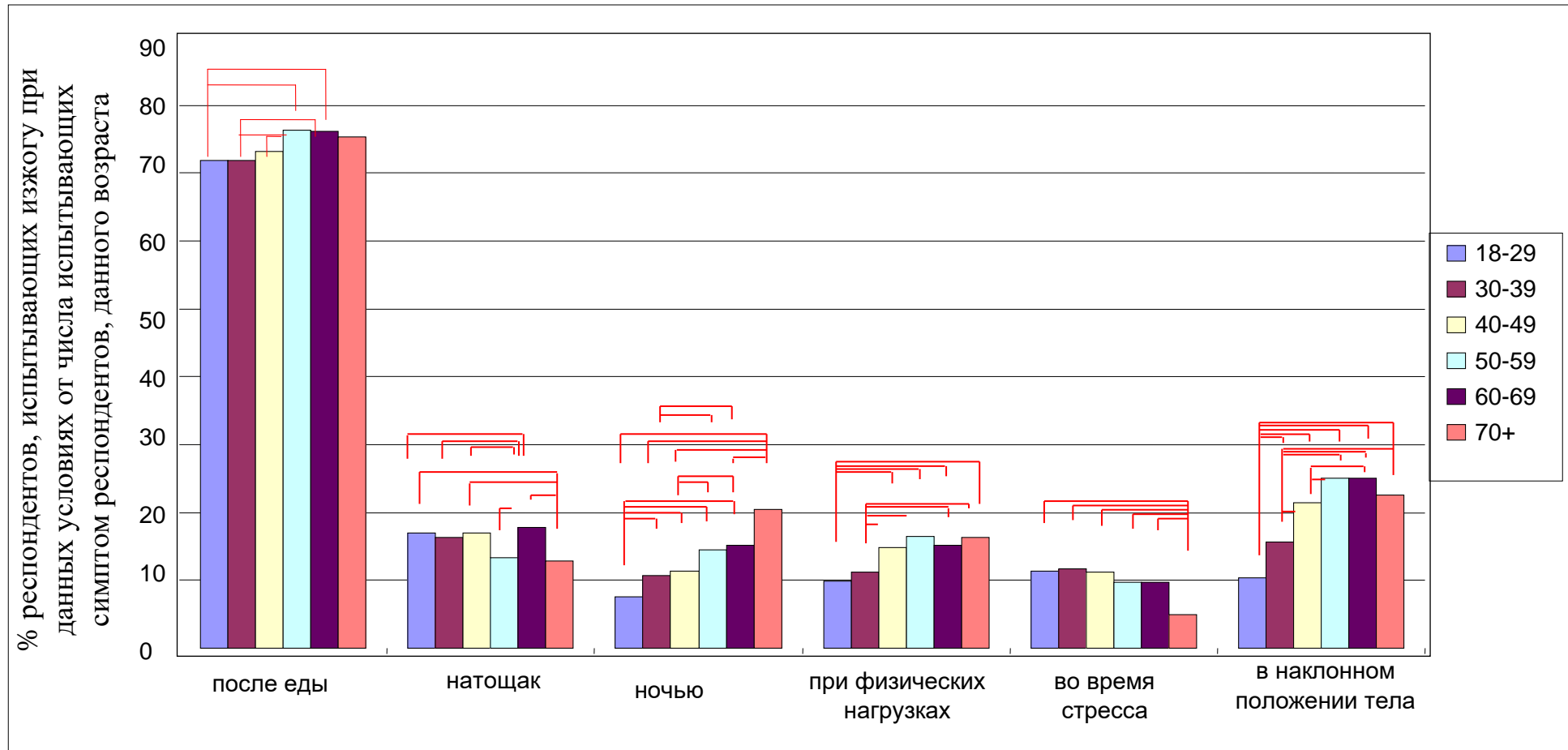


Рисунок 22. Распределение факторов, провоцирующих изжогу среди лиц различных возрастных групп

Примечание – Скобками обозначены группы, между которыми существуют достоверные различия ($p < 0,05$).

3.2 Оценка взаимосвязи пищевого статуса и клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Конечному анализу были доступны данные обследования 127 больных ГЭРБ, у которых диагноз был установлен в соответствии с критериями, описанными в главе 2. Схема включения в исследование приведена на рисунке 23.

В целом по группе, частота возникновения изжоги составила (Ме [25%; 75%]): 6,0 [4,0; 8,5] раз в месяц. Количество баллов по симптомному вопроснику (GERD-Q) составило 10 [9,0; 12,0].

В структуре клинических проявлений выявлены: боли в эпигастральной области – у 72 (56,7%) больных; отрыжка кислым – у 102 (80,3%); склонность к запорам – у 67 (52,8%); отрыжка воздухом – у 74 (58,3%); вздутие живота – 88 (69,3%); горечь во рту – у 106 (83,5%), боли за грудиной, возникающие после приема пищи и не связанные с физическими нагрузками (НКБ) – у 33 (41,9%); а хронический кашель – у 39 человек (30,7% общего числа обследованных).

Были выявлены следующие сопутствующие заболевания: хронический гастрит у всех 127 (100%) больных; хронический дуоденит – у 92 (72,4%); синдром раздраженного кишечника – у 47 (37%); артериальная гипертензия – у 44 (34,7%); неалкогольная жировая болезнь печени – у 32 (26,2%); хронический вирусный гепатит С – у 7 (3,9%) больных.

На момент включения в исследование сопутствующие заболевания были компенсированы и их лечение не могло сказаться на результатах обследования. До включения в исследования, всем его участникам выполнен уреазный дыхательный тест с ¹³С мочевиной, и, в случае выявления положительного результата, проведена эрадикационная антихеликобактерная терапия с последующим контролем эффективности.

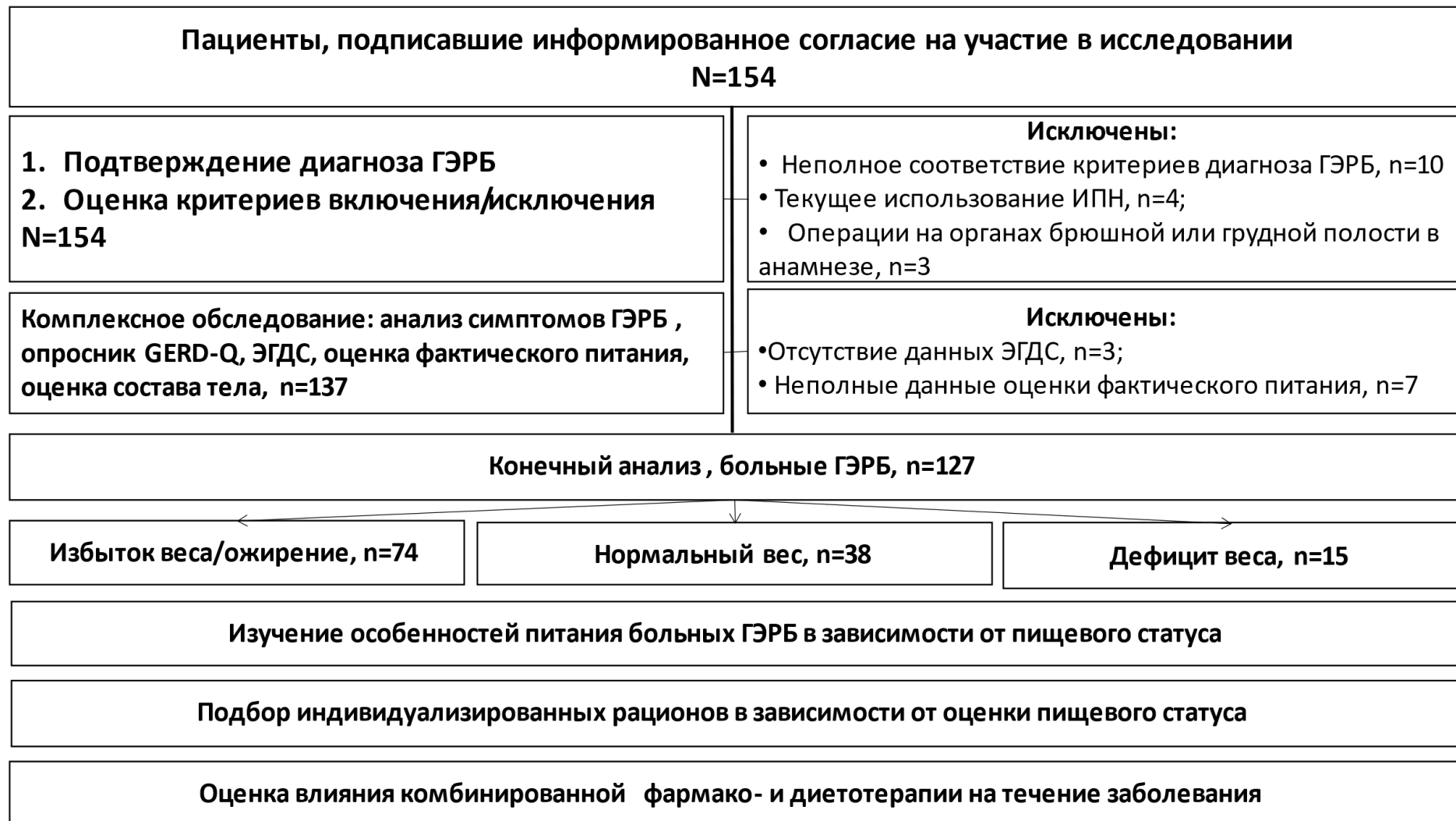


Рисунок 23. Схема набора участников исследование.

Примечания – ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n – количество участников исследования.

В зависимости от значений ИМТ, больные были разделены на следующие группы: 1) группа с нормальными значениями ИМТ (значения индекса в диапазоне 18,5-25 кг/м²); 2) с дефицитом веса (значения ИМТ < 18,5 кг/м²); 3) с избыточным весом и ожирением (ИМТ > 25 кг/м²). Демографические характеристики групп и основные данные антропометрических данных приведены в таблице 10.

Таблица 10. Демографические данные и результаты антропометрических исследований больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (M±m).

Показатели	Избыточная МТ/ожирение	Нормальная МТ	Дефицит МТ
Количество участников, n (% от общего количества больных)	74 (58,3%)	38 (29,9%)	15 (11,8%)
Женщины, n (% от числа больных в подгруппе)	44 (59,5%)	29 (76,3%)	11 (73,3%)
Возраст, лет (Me [25%; 75%])	54,2 [41,7; 62,0]	40 [28,3; 48,9]	30 [26,7; 38,0]
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [25%; 75%])	31,4 [28,2; 35,1]	22,9 [21,8; 23,8]	16,9 [16,2; 18,2]
Длина окружности талии, см (Me [25%; 75%])	110,5 [108,2; 122,4]	99,8 [97,8; 102,1]	64 [62,1; 68,5]
Длина окружности бедер, см (Me [25%; 75%])	112 [109,4; 124,5]	99,3 [97,2; 102,4]	84,5 [82,4; 88,0]
Индекс ОТ/ОБ (Me [25%; 75%])	1,1 [0,9; 1,05]	1,0 [0,97; 1,05]	0,75 [0,67; 0,84]

Примечание – ОТ/ОБ – отношение длины окружности талии к длине окружности бедер; МТ – масса тела; N – количество человек в группе; Me – медиана; [25%; 75%] – интерквартильный размах.

Рефлюкс-эзофагит выявлен у 71 (55,9%) больных. Из них: наличие стадии А диагностировано у 37 (52,1% больных с рефлюкс-эзофагитом) участников; стадия В - у 23 (32,4%); стадия С – у 7 (9,9%); стадия D – у 4 (5,6%)

больных. У 44,1% больных признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита отсутствовали (группа НЭРБ).

Возраст участников исследования в группе РЭ был выше, чем в группе НЭРБ: (Me [25%; 75%]): 51,4 [41,6; 63,0] лет в сравнении с 43,0 [32,6; 56,5] лет, $p=0,02$. Однако внутри групп РЭ и НЭРБ возрастных отличий у мужчин и женщин не выявлено.

Частота возникновения изжоги у больных с наличием рефлюкс-эзофагита была выше: 5,5 [2; 21] раз в неделю в сравнении с 3,0 [1; 7] раз в неделю в группе НЭРБ, $p=0,001$. Аналогично, выраженность симптома по 10-балльной шкале Лайкерта в группе РЭ была выше: 5 [4; 7] баллов в сравнении с 4 [1; 6] баллов, $p=0,001$. Количество баллов по вопроснику GERD-Q также было больше в группе РЭ в сравнении с НЭРБ: 12 [9; 13] баллов в сравнении с 10 [8; 11] баллов соответственно, $p=0,04$.

Оценка взаимосвязи индекса массы тела и наличия рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ

Для оценки взаимосвязи ИМТ с наличием рефлюкс-эзофагита, ввиду небольшого числа участников в группе с дефицитом веса, они были объединены с группой больных ГЭРБ с нормальным весом.

Количество больных с наличием РЭ было больше в группе с избыточным весом/ожирением: 49 (66,2% от численности группы) по сравнению с 22 (41,5% от числа больных в объединенной группе больных нормальным весом и дефицитом массы тела), $p < 0,007$. Все пациенты, у которых выявлен РЭ стадии С или D относились к группе больных с избытком массы тела/ожирением. Учитывая, что количество больных с тяжелыми стадиями РЭ было небольшим (11 человек) отдельный анализ взаимосвязи риска более тяжелых стадий эзофагита у пациентов с ожирением не проводился.

Относительный риск наличия рефлюкс-эзофагита при наличии избытка массы тела/ожирения в сравнении с объединенной группой больных ГЭРБ с

нормальным весом и дефицитом массы тела составил 1,6 [95% ДИ: 1,11; 2,28], стандартная ошибка относительного риска 0,18.

Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой зависимости наличия рефлюкс-эзофагита от значений ИМТ (корреляционный коэффициент R по Спирмену составил 0,29, $p=0,0009$) (рисунок 24).

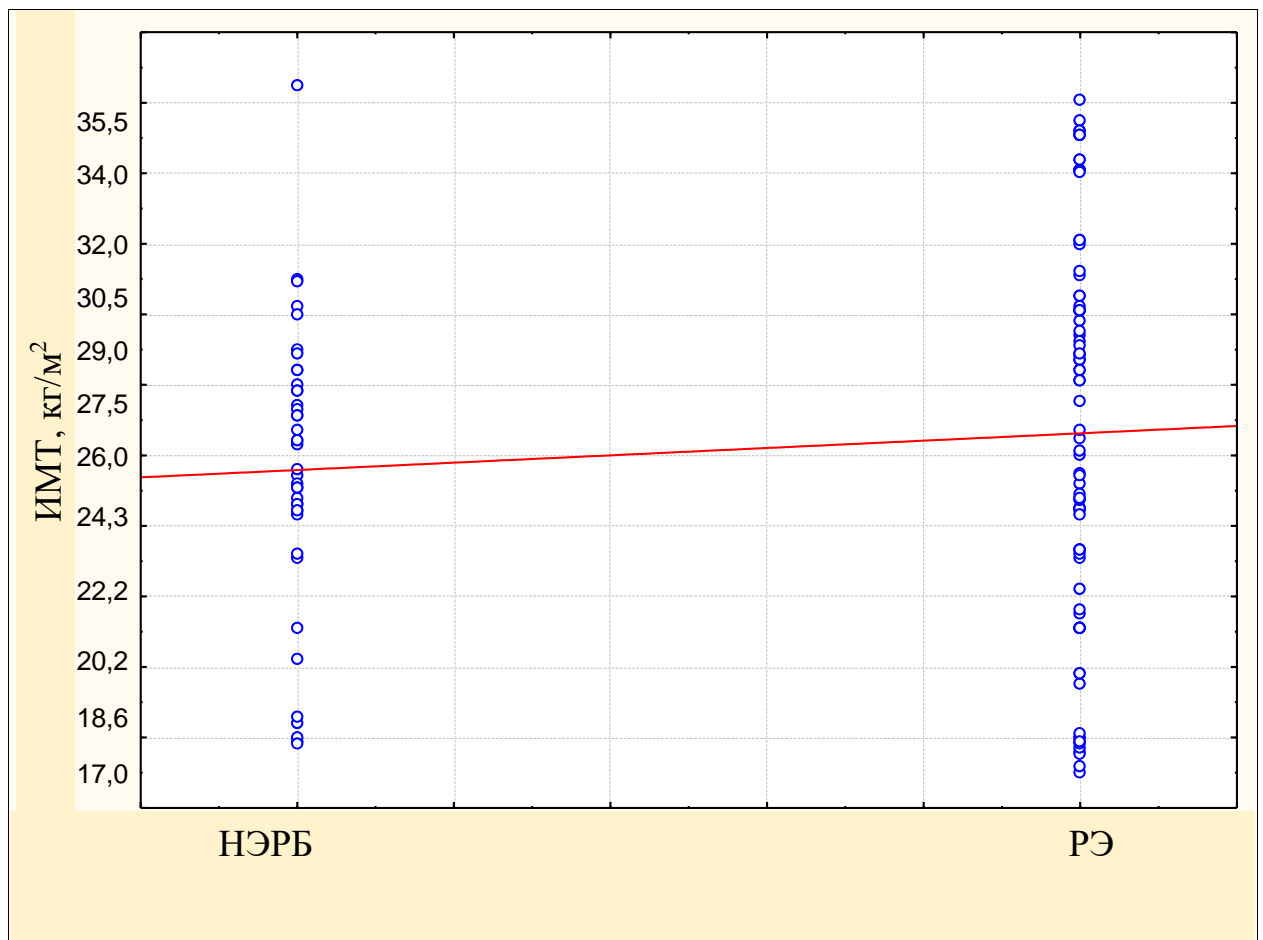


Рисунок 24. Взаимосвязь между значениями наличием эрозивного эзофагита и значениями индекса массы тела у больных ГЭРБ.

Примечания - НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. ИМТ – индекс массы тела, кг/м².

Результаты этого этапа работы свидетельствует о том, что избыток массы тела и ожирения является фактором риска выявления эрозивного рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ. Однако более высокие значения ИМТ могут быть обусловлены как избыточным количеством жировой массы тела,

так и массы скелетной мускулатуры (хотя последнее встречается реже). Для оценки взаимосвязи с показателями состава тела был проведен отдельный анализ.

Оценка взаимосвязи клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и состава тела на основании данных биоимпедансометрии

Данные оценки состава тела больных ГЭРБ при помощи метода биоимпедансометрии представлены в таблице 11. В анализ включены основные параметры – абсолютные и относительные значения количества жировой массы, тощей массы тела и массы скелетной мускулатуры.

Таблица 11. Результаты данных биоимпедансометрии больных ГЭРБ с различным индексом массы тела.

Показатели состава тела	Избыточная МТ/ожирение N=74 (M±m)	Нормальная МТ N=38 (M±m)	Дефицит МТ N=15 (M±m)
Жировая масса, кг	54,2±4,1*	24,1±3,4	18,6±2,1
Жировая масса, %	52,4±2,1*	41,5±2,3	42,6±2,4
Тощая масса, кг	48,5±3,3*	28,5±3,1	25,3±2,5
Тощая масса, %	46,9±3,4†	49,1±3,2	58,8±3,1
Общая жидкость, кг	37,3±1,7*	24,4±1,8	19,1±2,5
Масса скелетной мускулатуры, кг	33,1±3,2*	26,4±2,2	25,2±1,2
Масса скелетной мускулатуры, %	32,0±3,7	45,4±4,1	58,6±2,2

Примечания: МТ -масса тела, N – количество пациентов в подгруппе; * – $p < 0,05$ по сравнению с группами с нормальной массой тела и дефицитом массы тела. † – $p < 0,05$ при сравнении с группой с дефицитом массы тела.

Как видно из представленных данных, у больных с избыточной массой тела и ожирением увеличение ИМТ происходило преимущественно за счет жировой массы, однако масса скелетной мускулатуры также увеличивалась, что является закономерным процессом.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между наличием РЭ и долей жировой массы в составе тела больных ГЭРБ: коэффициент корреляции R по Спирмену составил 0,56, $p = 0,012$ (таблица 12). Аналогичная зависимость была выявлена и в отношении доли тощей массы тела ($R = 0,23$, $p < 0,05$). Однако значимость этого показателя была меньше: при сравнении коэффициентов корреляции выявлены достоверные отличия: ($R=0,23$ и $R=0,56$ соответственно, $p=0,002$).

Корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи между наличием РЭ и массой скелетной мускулатуры ($R=0,14$, $p=0,6$). Вероятно, на эти результаты сказались значения массы скелетной мускулатуры пациентов с нормальной массой тела, которые в основном были представлены больными НЭРБ.

Таблица 12. Результаты корреляционного анализа (коэффициенты корреляции по Спирмену) между показателями состава тела, демографическими данными и клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

	Пол	Возраст	РЭ	GERD-Q	Частота изжоги	Интенсивность изжоги
Жировая масса, %	-0,04	0,31	0,56	0,19	0,05	0,10
Тощая масса, %	0,15	-0,17	0,23	0,15	0,07	0,09
Масса скелетной мускулатуры, %	0,21	-0,15	0,14	0,14	0,12	0,15
ИМТ	-0,04	0,36	0,09	0,22	0,06	0,18
ОТ/ОБ	-0,02	0,28	0,05	0,1	0,03	-0,07

Примечания – красным цветом выделены статистически достоверные результаты ($p < 0,05$); РЭ – наличие рефлюкс-эзофагита; GERD-Q - количество баллов по вопроснику GERD-Q; частота изжоги – кратность возникновения симптома в неделю.

В дополнение к представленным в таблице 12 данным следует отметить, что для частоты возникновения изжоги и количества баллов по вопроснику GERD-Q проявлялась прямая корреляционная зависимость с возрастом больных ГЭРБ (значения коэффициента корреляции R по Спирмену составляли, соответственно, 0,17 и 0,18 при $p < 0,05$). Однако для интенсивности симптома по 10-балльной шкале Лайкерта такой взаимосвязи не прослеживалось ($R=0,09$, $p = 0,4$). Для рефлюкс-эзофагита была выявлена прямая зависимость с частотой возникновения изжоги, её интенсивностью и количеством баллов по вопроснику GERD-Q: коэффициенты корреляции R по Спирмену составляли, соответственно, 0,24, 0,28 и 0,2, во всех случаях $p < 0,05$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наличие эрозивного эзофагита сопряжено преимущественно с увеличением жировой массы тела и в значительно меньшей степени – с относительным количеством тощей массы в составе тела пациентов. Для частоты возникновения изжоги подобной зависимости выявлено не было, напротив, определялась слабая взаимосвязь с массой скелетной мускулатуры, что, вероятно, было связано с тем, что у больных неэрозивной формой ГЭРБ доля мышечной массы в составе тела была выше. Полученные данные позволяют дополнить информацию о различиях в демографическом профиле пациентов с различными формами ГЭРБ.

Диетологический анамнез и оценка фактического питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

При сборе диетологического анамнеза у больных ГЭРБ оценивались, в том числе, кратность основных приемов пищи, а также время после последнего приема пищи до перехода в горизонтальное положение тела.

В целом по группе кратность приема пищи составила (Me [25%; 75%]) 2,7 [2; 3] раз в день. При этом в группе РЭ кратность была меньше, чем в группе НЭРБ: 2,3 [2; 3] раз в день, в сравнении с 3,2 [2,5; 3] раз в день, $p=0,04$.

На основании полученных данных была проведена оценка влияния нерегулярного питания (кратность пищи менее трех раз в сутки) на вероятность выявления рефлюкс-эзофагита. В подгруппе больных РЭ кратность приема пищи менее 3 раз в день отметили 56 человек, в то время как у остальных 15 человек кратность приема пищи составляла 3 и более. В подгруппе больных НЭРБ распределение по кратности приемов пищи оказалось равным: у 28 человек оно было менее 3 раз в день, у 28 – 3 и более. Таким образом, относительный риск выявления рефлюкс-эзофагита при наличии кратности приемов пищи менее 3 за сутки составил 1,58 [95% ДИ 1,18; 2,10].

В среднем по группе, время после окончания последнего приема пищи до перехода в горизонтальное положение тела составило (Me [25%; 75%]): 1,5 часа [1,0; 2,0]. Статистически значимых отличий между подгруппами с наличием повреждений слизистой оболочки пищевода и без них по этому показателю, равно как и по доле лиц в обеих подгруппах, у которых этот показатель составлял менее 2 часов выявлено не было: 80,3% в группе НЭРБ, 85,9% в группе РЭ, $p=0,39$. Вероятно, этот фактор имел равную значимость для пациентов обеих групп.

Результаты оценки фактического питания больных ГЭРБ с нормальной, избыточной и недостаточной массой тела представлены в таблице 13.

Основными нарушениями, выявляемыми во всех подгруппах, были недостаточное потребление пищевых волокон (в среднем, в 2 раза и более раз ниже норм физиологической потребности), превышение квоты потребления жиров (при расчете по калорийности рациона), избыточное потребление насыщенных жирных кислот (в среднем, на 30% выше нормы физиологических потребностей), низкое потребление витаминов: В1, В2, ниацина, бета-каротина; кальция.

Таблица 13. Результаты оценки фактического питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от значений индекса массы тела.

Показатели	Избыток МТ /ожирение (M±m)	Нормальная МТ (M±m)	Дефицит МТ (M±m)	Норма потребления *
Калорийность, ккал	2760±112,2	2323±104	1300±98,4	2000-2400
Общий белок, г (% по кал.)	80,4±4,98 (11,6%)	70,4±7,9 (12,1%)	45,9±2,69 (14%)	60-90 (13-15% кал.)
Общий жир, г (% по кал.)	138,0±6,29 (45%)	106±14,0 (42%)	50,6±5,6 (35%)	60-90 (30% по кал.)
НЖК, г (% по кал.)	40,1±2,30 (13%)	29,0±3,3 (12%)	19,6±1,55 (13,7%)	<10% по кал.
МНЖК, г (% по кал.)	52,1±3,22 (17%)	51,2±3,05 (20%)	22,5±2,04 (15,6%)	>10% по кал.
ПНЖК омега-6, г (% по кал.)	24,2±2,15 (7,9%)	23,4±2,6 (9,1%)	11,6±1,46 (8%)	5-8% по кал.
ПНЖК омега-3, г (% по кал.)	2,5±0,54 (0,8%)	2,9±0,3 (1,1%)	0,87±0,16 (0,6%)	1-3% по кал.
Холестерин, мг	477±29,5	375±31,0	250±19,5	300
Общие углеводы, г (% по кал.)	299±19,6 (43,3%)	217±23,0 (37%)	165,2±18,9 (50,8%)	300-500 (50-70%)
Свободный сахар, г	112±9,2	60±5,2	60±5,2	50-100
Крахмал, г	115±12,9	103,8±17,7	65±11,2	350-450
Пищевые волокна, г	11,0±0,85	10,4±1,9	4,6±0,81	20
Поваренная соль, г	7,4±0,8	3,4±0,3	3,4±0,4	3-6
Калий, мг	3661±292	3086±429	3107±258	2500-5000
Кальций, мг	931±73,2	843±86	759±70,5	1000
Магний, мг	350±24,3	338±40	250±14,4	400-450
Фосфор, мг	1307±91,5	1203±169	799±51,5	800
Железо, мг	17,7±1,29	18,3±2,6	9,0±1,17	10-18
Витамин А, мкг	531±45,3	1000,1±200	230±43,1	1000
Бета- каротин, мкг	5075±497	4536±432	3136±417	6500
Витамин В ₁ , мг	1,1±0,1	0,9±0,1	0,71±0,1	1,5-2,0
Витамин В ₂ , мг	1,3±0,1	1,5±0,2	0,83±0,09	1,8-2,0
Ниацин, мг	14,1±1,0	14,4±2,0	12,0±0,8	15-25
Витамин С, мг	138±21,3	266±48	99±15,3	100

Примечания – МТ – масса тела; % по кал. – доля от суточной калорийности рациона; НЖК -насыщенные жирные кислоты; МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; * в соответствии с нормами физиологической потребности, актуальными на момент исследования [188].

Для группы с избыточной массой тела и ожирением были характерны: избыточная калорийность рациона, преобладание в рационе жиров животного происхождения (45% по калорийности/день), увеличение потребления холестерина (477 мг/день) и насыщенных жирных кислот (13% по калорийности/день), с отклонением от формулы рационального питания (соотношение белков, жиров и углеводов составляло 1:1,71:3,71), недостаточное потребление полиненасыщенных жирных кислот класса ω -3 (ПНЖК ω -3, 0,8% калорийности/день), пищевых волокон (11,0 г/день), витаминов А и группы В, некоторых макро- и микроэлементов.

Для группы с дефицитом массы тела основными выявленными нарушениями были: недостаточная суточная калорийность рациона (в среднем, 65% от нормы), низкое потребление белков, жиров, углеводов (преимущественно – сложных углеводов), недостаточное поступление с пищей полиненасыщенных жирных кислот класса ω -3, пищевых волокон, большинства витаминов (особенно бета-каротина, витаминов В1 и В2), а также макро- и микроэлементов.

Рацион пациентов с нормальной массой тела, хотя и был оптимальным по энергетической ценности, но имел повышенную квоту жира (41% по калорийности), в том числе насыщенного (12% по калорийности), был беден витаминами, рядом макро- и микроэлементов, и, особенно, пищевыми волокнами.

Выявленные нарушения позволяют сформулировать основные требования к рационам, для обеспечения потребления нутриентов в соответствии с физиологической нормой больными этих групп: целесообразно ограничение потребления животного жира, простых углеводов, адекватного потребления полноценного белка, обогащенного липотропными веществами, пищевыми волокнами, витаминами и минеральными веществами.

Оценка эффективности применения диетотерапии при лечении больных ГЭРБ

С учетом выявленных особенностей для коррекции нарушений пищевого статуса были выбраны стандартные диеты: для больных ГЭРБ с избытком массы тела и ожирением основой для модификации рациона являлась низкокалорийная диета (НКД). В связи с недостаточным содержанием в рационе некоторых витаминов и минеральных веществ, их восполнение проводилось путем включения в диету специализированных коммерчески доступных продуктов, содержащих витамины и минеральные вещества в количестве исходя из расчетных суточных потребностей организма.

Для больных ГЭРБ с нормальной массой тела за основу был выбран основной вариант стандартной диеты, с индивидуализированной коррекцией потребления отдельных нутриентов за счет использования специализированных продуктов (преимущественно витаминов и пищевых волокон).

Для больных с низким индексом массы тела за основу для индивидуализированной коррекции рациона была выбрана высокобелковая диета, модификация которой осуществлялась за счет использования специализированных стандартных поликомпонентных смесей для энтерального питания (Клинутрен оптимум, Nestle (Швейцария) в 2-3 приема с добавлением их в каши, овощные блюда или гарниры, или самостоятельно в виде напитка). За счет этого достигалось восполнение дефицита макро- и микронутриентов и обеспечение поступления легко усваиваемого белка. При этом рацион модифицировали таким образом, чтобы исключить из него белковые блюда, содержащие 16-18 г белка и заменить их 100 г смеси.

Примерные однодневные рационы, использовавшиеся для коррекции нарушений пищевого статуса приведены в таблицах 14 – 17. Состав смеси Клинутрен оптимум приведен в таблице 18.

Таблица 14. Примерный однодневный рацион варианта низкокалорийной диеты

Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	УВ, г
1 ЗАВТРАК				
Мясо отварное без соли	55	11,11	1,54	-
Салат из моркови и яблок с р/м	170/5	1,58	10,29	13,76
Кофейный напиток с молоком	130/50	2,67	2,07	7,4
2 ЗАВТРАК				
Яблоко печеное без сахара	130	0,6	0,6	15,9
ОБЕД				
Суп рисовый с овощами	250/5	1,77	4,4	15,3
Запеканка картофельная с отварным мясом	235	29,4	7,9	30,7
Компот из сух/фр., б/сах.	180	0,64	-	26,7
ПОЛДНИК				
Отвар шиповника	200	-	-	-
Яблоко свежее	200	0,8	0,8	19,6
УЖИН				
Шницель капустный, запеченный со сметаной	200	16,0	16,5	34,8
Фасоль (консервированная)	100	3,1	0,2	6,5
Чай	180	-	-	-
НА НОЧЬ				
Йогурт	125	4,0	3,0	6,0
Курага размоченная	30	1,56	-	15,3
Итого		72,3	47,3	191,6
Энергетическая ценность рациона: 1554 ккал/сутки				

Примечания – УВ – углеводы, р/м – растительное масло, сух/фр – сухофрукты, б/сах – без сахара

Дополнительно допускалось использование буфетной продукции, состав которой приведен в таблице 15.

Таблица 15. Состав буфетной продукции

	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Хлеб ржаной (отрубной)	100	6,6	1,2	34,2
Хлеб пшеничный	100	7,7	3,0	48,9
Сахар	15	-	-	15,0
Итого	115	14,3	4,2	98,1

Таблица 16. Примерный однодневный рацион основного варианта стандартной диеты, использовавшегося в исследовании.

Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	УВ, г
1 ЗАВТРАК				
Омлет белковый паровой	110	9,2	1,5	2,6
Салат из свеклы и яблок с р/м	170/10	1,8	9,9	5,2
Каша гречневая молочная б/сах, с маслом сливочным	170/10	10,2	12,6	46,2
Чай	180	-	-	-
2 ЗАВТРАК				
Фрукты свежие	150	0,7	0,7	17,2
ОБЕД				
Суп-лапша вегетарианская	250	2,4	5,2	16,2
Куры отварные без соли	100	14,0	11,9	1,1
Рис отварной с маслом сливочным	150/5	1,9	7,6	13,2
Компот из сух/фр с сахаром	200	0,4	-	23,9
ПОЛДНИК				
Отвар шиповника	200	0,68	0	4,3
Чернослив размоченный	80	1,4	0,4	35,3
УЖИН				
Рыба отварная с р/м	100/5	22,6	6,3	0,7
Пюре картофельное	200/10	4,4	8,9	30,0
Зразы морковные с черносливом паровые	200	7,7	4,6	35,9
Чай с молоком	130/50	1,6	1,6	2,3
НА НОЧЬ				
Кефир	180	5,4	1,8	7,2
ИТОГО		83,7	73,0	237,0
Буфетная продукция	115	14,3	4,2	98,1
Итого, с учетом буфетной продукции		98,0	77,2	335,1
Энергетическая ценность рациона: 2470 ккал/сут				

Примечания – УВ – углеводы, р/м – растительное масло, сух/фр – сухофрукты, б/сах – без сахара

Таблица 17. Примерное однодневное меню высокобелковой диеты (ВБД)

Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	УВ, г
1 ЗАВТРАК				
Мясо отварное	50	15,1	13	0
Салат из помидоров и огурцов с р/м	130/10	1,7	10,2	4,3
Каша пшенная молочная рассыпчатая, без сахара	175/5	10,1	8,18	49,9
Кофейный напиток с мол. б/сах	200	2,8	3,2	4,7
2 ЗАВТРАК				
Творог полужирный	100	16	9,0	2,0
Яблоко печеное б/сах	105	0,5	0,5	12,9
ОБЕД				
Суп-пюре перловый с овощами	250	4,6	5,6	17,2
Котлеты куриные паровые	100/5	17,1	9,9	7,7
Цветная капуста отварная в масле	160	5,8	5,0	11,9
Компот из сух/фр с сахаром	200	0,8	0	31,3
ПОЛДНИК				
Отвар шиповника	200	0,7	0	4,3
Курага размоченная	90	2,6	0	37,5
УЖИН				
Рыба припущенная и запеченная под сметанным соусом	100/50	23,3	8,1	4,0
Рагу из овощей	250	4,7	9,8	25,7
Каша рисовая с р/м, б/сах	195/10	7,8	11,2	54,8
Чай с молоком	130/50	1,6	1,6	2,3
НА НОЧЬ				
Кефир	180	5,4	1,8	7,2
ИТОГО		125,3	97,1	277,7
Буфетная продукция	115	14,3	4,2	98,1
Итого, с учетом буфетной продукции		139,6	101,3	375,8
Энергетическая ценность рациона: 2973 ккал/сут				

Примечания – УВ – углеводы, р/м – растительное масло, сух/фр – сухофрукты, б/сах – без сахара

Таблица 18. Состав смеси для энтерального питания, использовавшейся для модификации рациона больных ГЭРБ с дефицитом массы тела.

компоненты	Клинутрен оптимум
	В 100 г продукта
Белки, г	18,4
Жиры, г	17,5
Углеводы, г	58,2
Ретинол, МЕ	1800
Холекальциферол, МЕ	130
Токоферол, МЕ	13
Менадион, мкг	23
Аскорбиновая кислота, мг	65
Тиамин, мкг	920
Рибофлавин, мг	1,1
Пантотеновая кислота, мг	6,5
Пиридоксин, мг	1,8
Фолиевая кислота, мкг	250
Цианокобаламин, мкг	3,7
Ниацин, мг	13
Биотин, мкг	180
Холин, мг	210
Таурин, мг	37
Карнитин, мг	37
Натрий, мг	402
Калий, мг	573
Хлориды, мг	551
Кальций, мг	307
Магний, мг	123
Фосфор, мг	307
Железо, мг	5,5
Медь, мкг	650
Цинк, мкг	6,5
Марганец, мг	1239
Йод, мкг	46
Молибден, мкг	55
Селен, мкг	18
Хром, мкг	18
Энергетическая ценность, ккал	461

Помимо диетотерапии, все пациенты получали лечение ингибиторами протонного насоса (омепразол 20 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды) в соответствии с международными рекомендациями и утвержденными стандартами лечения.

Влияние диетотерапии ГЭРБ на течение заболевания

Клиническая эффективность диетотерапии ГЭРБ оценивалась на основании кратковременного наблюдения через 4 недели и при повторном динамическом наблюдении через 2 месяца лечения. За весь период лечения не было выявлено случаев непереносимости и побочных действий, связанных с проведением диетотерапии или использованными медикаментозными средствами.

Анализ данных через 4 недели лечения. У включенных в исследование больных через 4 недели лечения не было выявлено случаев появления новых симптомов (отрыжка кислым, отрыжка воздухом, НБГ, боли в эпигастрии, горечь во рту). У всех из них отмечалось уменьшение выраженности или купирование имевшихся симптомов (таблица 19).

В подгруппе больных ГЭРБ с избытком массы тела / ожирением достигнуто достоверное снижение значений ИМТ и соотношения длины окружности талии к длине окружности бедер по сравнению с исходными данными. В подгруппе больных ГЭРБ с нормальной массой тела также отмечалось снижение массы тела, однако оно не имело статистически значимых величин. В группе больных ГЭРБ с низкой массой тела отмечалось достоверное увеличение как общей массы, так и ИМТ. Динамика данных антропометрических показателей в подгруппах больных в зависимости от индекса массы тела приведена в таблице 20.

Таблица 19. Оценка динамики симптомов у больных ГЭРБ через 4 недели лечения

СИМПТОМ	Избыток МТ / ожирение N=74		Нормальная МТ N=38		Дефицит МТ N=15		В целом по группе N=127	
	п до/п после	%	п до/ п после,	%	п до/п после	%	п до/п после	%
Изжога	74/7*	90,6%	38/2*	94,7%	15/0*	100%	127/9*	92,9%
Отрыжка кислым	68/4*	94,1%	30/3*	90,0%	4/0	100%	102/7*	93,1%
Отрыжка воздухом	46/15*	67,4%	17/12	29,4%	11/5	54,6%	74/32*	56,8%
НКБ	21/3*	85,7%	12/1*	91,7%	0/0	--	33/4*	87,9%
Боли в эпигастрии	38/4*	89,5%	23/1*	95,7%	11/1*	90,9%	72/6*	91,7%
Горечь во рту	51/3*	94,1%	20/1*	95%	3/0	100%	74/4*	94,6%

Примечания - п до – количество больных, испытывавших симптом до лечения, п после – количество больных, испытывавших симптом через 1 месяц лечения; % – доля больных, у которых достигнуто купирование симптома через 1 месяц лечения; НКБ – некоронарогенные боли за грудиной; * - $p < 0,01$.

Таблица 20. Динамика антропометрических показателей у больных ГЭРБ с различными показателями индекса массы тела через 4 недели лечения (М±m)

Показатель		Избыток МТ/ожирение	Нормальная МТ	Дефицит МТ
ИМТ, кг/м ²	1	33,3 ± 1,5	24,3 ± 0,8	17,8 ± 0,7
	2	29,8±2,1**	24,0±0,8	18,3±1,0*
ОТ, см	1	117,5 ± 1,8	100,3±2,0	63,5 ± 1,5
	2	95,5 ± 2,3*	100,2±2,0	64,2±1,7*
ОБ, см	1	112,5 ± 1,5	99,3±2,5	84,5 ± 1,2
	2	108,0 ± 2,0*	99,1±2,4	85,9±1,9
ОТ/ОБ	1	1,04 ± 0,03	0,99±0,78	0,75±0,06
	2	1,01 ± 0,02	1,01±0,84	0,82±0,09

Примечания - 1 – результаты до лечения, 2 – результаты после лечения. МТ – масса тела; ОТ – длина окружности талии; ОБ – длина окружности бедер; ОТ/ОБ – отношение длины окружности талии к длине окружности бедер; * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - по сравнению с уровнем до лечения по критерию Вилкоксона

По данным биоимпедансометрии, у больных ГЭРБ с избытком массы тела и ожирением к 4 неделе лечения достигнуто уменьшение жировой массы и общей жидкости. У больных ГЭРБ с нормальной массой тела отмечалось уменьшение общей жидкости при практически стабильных показателях жировой массы и массы скелетной мускулатуры. Изменения, характеризующие группу больных с дефицитом массы тела характеризовались тенденцией к увеличению активной клеточной массы и жировой массы (таблица 21).

Таблица 21. Динамика показателей биоимпедансометрии в группах больных ГЭРБ с различным индексом массы тела через 4 недели лечения

Показатели		Группы больных ГЭРБ		
		Избыток МТ/ожирение	Нормальная МТ	Дефицит МТ
Жировая масса, кг	1	54,2±4,1	24,1±3,4	18,6±2,1
	2	50,67±3,9*	23,9±3,6	19,4±2,2*
Жировая масса, %	1	52,4±2,1	41,5±2,3	42,6±2,4
	2	50,1±1,9*	42,7±2,4	44,4±2,3*
Тощая масса, кг	1	48,5±3,3	28,5±3,1	25,3±2,5
	2	49,6±3,4	28,7±3,4	26,1±2,5
Тощая масса, %	1	46,9±3,4	49,1±3,2	58,8±3,1
	2	49,1±3,5*	51,3±3,3*	59,7±3,0
Общая жидкость, кг	1	37,3±1,7	24,4±1,8	19,1±2,5
	2	35,3±2,2*	21,2±2,1*	19,0±3,1
Масса скелетной мускулатуры, кг	1	33,1±3,2	26,4±2,2	25,2±1,2
	2	33,6±3,4	26,7±2,4	26,3±2,1*
Масса скелетной мускулатуры, %	1	32,0±3,7	45,4±4,1	58,6±2,2
	2	33,2±4,1	47,7±4,8*	60,1±2,4*

Примечания - *-p<0,05 при сравнении значений параметра исходно и в контрольной точке. 1 – показатели в начале исследования, 2 – результаты исследований через 4 недели лечения

Анализ данных через 8 недель лечения. Контрольное обследование через 2 месяца лечения проведено 61 пациенту (48% от включенных в исследование). В основном (49 человек или 80,92% от числа пришедших на контрольное обследование) эта группа была представлена больными с наличием эрозивного эзофагита, явившимися для проведения контрольного эндоскопического исследования. Остальные участники исследования или явились значительно позднее (более 7 дней) назначенной даты (23 человека, 18,1%), что делало невозможной оценку эффективности лечения в контрольной точке, или не явились на очное обследование, заявив в ходе телефонного контакта об улучшении самочувствия.

При оценке комплаентности среди явившихся на контрольное исследование через 2 месяца лечения оказалось, что приверженность медикаментозному лечению составила 100%. В то же время, диетических рекомендаций придерживались 37 человек (60,7% пришедших на контрольный визит). Данные по динамике симптомов на фоне лечения у больных, явившихся на контрольное обследование через 8 недель лечения, представлены в таблице 22.

Таблица 22. Данные по динамике симптомов у больных ГЭРБ через 8 недель лечения.

Симптом	Избыточная МТ/ожирение N=34		Нормальная МТ N=22		Дефицит МТ N=5		В целом по группе N=61	
	п до/п после	%	п до/ п после	%	п до/п после	%	п до/п после	%
Изжога	34/2*	94,1%	22/1*	95,5%	5/0	100%	61/3*	95,1%
Отрыжка кислым	34/1*	97,1%	15/1*	93,3%	3/0	100%	52/2*	96,2%
Отрыжка воздухом	30/10*	66,7%	5/1	80%	5/1	80%	40/12*	70%
НКБ	11/1*	90,9%	8/0*	100%	0/0	100%	19/1*	94,7%
Боли в эпигастрии	22/1*	95,5%	13/0*	100%	3/0	100%	38/1*	97,4%
Горечь во рту	30/1*	96,7%	11/0*	100%	1/0	100%	42/1*	97,6%

Примечания - п до – количество больных, испытывавших симптом до лечения, п после – количество больных, испытывавших симптом через 8 недель лечения; % – доля больных, у которых достигнуто купирование симптома через 2 месяца лечения; НКБ – некоронарогенные боли за грудиной; * – $p < 0,01$.

Учитывая малое количество больных, у которых оставались некупированными симптомы, отследить долгосрочные влияния диетотерапии как таковой (без влияния медикаментозных средств) с расчетом достоверности статистических данных не представлялось возможным. Тем не менее, двое из трех больных, у которых сохранялась изжога к моменту осмотра, а также все пациенты, испытывавшие отрыжку кислым и пациент, испытывавший боли за грудиной после приема пищи (не связанные с физическими нагрузками), предписанных диетических рекомендаций не придерживались.

На фоне диетотерапии у больных с избыточной массой тела и ожирением удалось добиться снижения доли жировой массы, количества общей жидкости и увеличения доли скелетной мускулатуры в составе тела. Аналогичные изменения были достигнуты и в группе с нормальной массой тела. В группе с дефицитом веса диетотерапия приводила как к увеличению доли скелетной мускулатуры, так и жира (таблица 23).

Таблица 23. Динамика показателей биоимпедансометрии в группах больных ГЭРБ с различным индексом массы тела через 8 недель лечения

Показатели		Избыток МТ/ожирение N=34	Нормальная МТ N=22	Дефицит МТ N=5
Жировая масса, кг	1	52,4±4,5	25,1±2,9	18,5±2,7
	2	49,9±4,3*	22,2±3,2*	19,6±2,5
Жировая масса, %	1	50,6±2,4	43,2±2,7	43,4±2,0
	2	50,3±2,0	40,1±2,9*	43,5±2,4
Тощая масса, кг	1	48,7±3,5	27,6±3,5	24,2±2,7
	2	47,6±3,7	28,4±2,9	25,7±2,5
Тощая масса, %	1	48,1±3,9	47,5±3,4	56,3±3,1
	2	49,2±4,5	51,3±3,5*	57,1±3,0*
Общая жидкость, кг	1	34,2±2,9	22,0±2,5	19,1±2,5
	2	30,1±2,5*	19,7±1,9*	19,0±3,1
Масса скелетной мускулатуры, кг	1	32,1±3,2	25,2±2,9	24,8±1,2
	2	32,0±3,7	25,7±2,6	26,5±2,1*
Масса скелетной мускулатуры, %	1	31,0±3,2	43,3±4,4	57,7±2,4
	2	33,2±3,9*	46,4±3,7*	58,9±2,8

Примечания - *-p<0,05 при сравнении значений параметра исходно и в контрольной точке. 1 – показатели в начале исследования, 2 – результаты исследований через 8 недель лечения.

Динамика эндоскопической картины на фоне комбинированной терапии (с использованием фармакологических средств и диеты) оценивалась на основании результатов контрольного эндоскопического исследования через 2 месяца от начала лечения. Как было сказано выше, контрольное исследование проведено 61 больному ГЭРБ, из них 49 человек исходно имели признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита, у 12 - диагностирована неэрозивная форма ГЭРБ. Контрольное эндоскопическое исследование не выявило признаков рефлюкс-эзофагита у тех больных, у которых исходно эрозий в пищеводе не было. Структура выраженности рефлюкс-эзофагита исходно не отличалась между группами больных ГЭРБ кто следовал диетологическим рекомендациям (n=31), и в группе, которая придерживались только медикаментозной терапии (n=18), (таблица 24).

Таблица 24. Данные эндоскопического обследования до начала лечения у больных ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в группах, приверженных комбинированной терапии и медикаментозному лечению.

Стадия эзофагита исходно	Больные ГЭРБ				p
	Придерживавшиеся комбинированной терапии, N=31		Принимавшие только медикаментозную терапию N=18		
	N	%	N	%	
A	17	54,8%	13	72,2%	0,23
B	6	19,4%	3	16,7%	0,82
C	4	12,9%	2	11,1%	0,92
D	4	12,9%	0	0	0,14

N – число пациентов в подгруппе, % - доля относительно общего количества больных в подгруппе.

При контрольном обследовании через 8 недель лечения, в группе пациентов, использовавших диетотерапию наравне с медикаментозным лечением, заживление эрозий в пищеводе достигнуто у 27 из 31 человека (87,1%). У тех, кто использовал только медикаментозное лечение заживление

эрозивного эзофагита произошло у 11 из 18 (61,11%) больных. Уровень статистической значимости различий p составил 0,04.

Относительный риск сохранения повреждений слизистой оболочки пищевода в случае несоблюдения диеты, исходя из полученных данных, составил 3,014 [95% ДИ: 1,02; 8,90], а число больных, которых необходимо пролечить антисекреторными препаратами для достижения аналогичной эффективности заживления эрозий пищевода (показатель NNT) составило 3,85.

Таким образом, использование индивидуализированной коррекции пищевого статуса на основе стандартных диет в составе комбинированной – фармако- и диетотерапии, позволяет повысить эффективность лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы данного раздела работы отражены в нескольких основных публикациях [202-206].

3.3 Выявление алиментарных факторов риска нарушений моторики пищевода

Конечному анализу были доступны данные 207 пациентов, в том числе 158 больных ГЭРБ и 49 пациентов контрольной группы. Основные характеристики групп представлены в таблице 25.

Таблица 25. Характеристика групп обследуемых

	ГЭРБ N=158		Контроль (n=49)
	НЭРБ (n=91)	РЭ (n=67)	
Возраст, лет	42 [39; 47]		47 [40; 53]
Me [25%; 75%]	48 [41; 54]	40 [33; 46]	
Женщины, n (%)	89 (56,3%)		27 (55,1%)
	50 (54,9%)	39 (58,2%)	
ИМТ, кг/м ²	29,4 [28,9; 30,1]*		22,9 [18,8; 26,2]
Me [25%; 75%]	28,5 [26,8; 30,4] ^x	30 [28,7; 32,1] ^{†,x}	
Избыток массы тела/ожирение, n (%)	100 (63,3%)*		15 (30,6%)
	54 (59,3%) ^x	46 (68,7%) ^x	
GERD-Q	11 [9; 12]*		3 [2; 4]
	10 [9; 11] ^x	12 [10; 14] ^{†,x}	

Примечания – ГЭРБ – группа больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью; GERD-Q – количество баллов по симптомному вопроснику GERD-Q; НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; РЭ – группа больных ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом; ИМТ – индекс массы тела; n – количество пациентов (абсолютное), % – относительное число пациентов (в расчете на общее число в подгруппе); Me – медиана, [25%, 75%] – интерквартильный размах; * – $p < 0,05$ (группа ГЭРБ в сравнении с контрольной группой); † – $p < 0,05$ (группа НЭРБ в сравнении с группой РЭ); ^x – $p < 0,01$ в сравнении с контролем.

Достоверных отличий между группами по половому составу и возрасту выявлено не выявлено, что позволило не проводить дополнительный анализ с учетом возраста и пола в дальнейшем. Значения ИМТ в группе ГЭРБ были выше по сравнению с контролем. Значения относительного риска наличия

заболевания у лиц с избытком массы тела и ожирением составил 1,38 [95%ДИ: 1,16; 1,64], стандартная ошибка относительного риска 0,21. При этом аналогичный анализ внутри группы ГЭРБ показал, что ОР наличия *рефлюкс-эзофагита* при превышении значений нормы по ИМТ составил 1,27 [95%ДИ 0,85; 1,9], стандартная ошибка относительного риска 0,21 (в сравнении с группой больных НЭРБ).

Результаты анализа данных фактического питания в группах представлены в таблице 26.

Таблица 26. Данные оценки фактического питания у пациентов исследуемых групп

	НЭРБ (n=91)	РЭ (n=67)	Контроль (n=49)
Ккал/сут	2751,8±89,4**	2451,0±76,2*†	2171,8±108,7*†
Белок, г/сут	99,4±4,0**	85,6±3,4*	77,8±4,0*
Общий жир, г/сут	137,8±5,6**	119,7±4,9*	77,8±4,0*
Углеводы, г/сут	244±9,2**	215±7,3*	209±12,4*
Моно-, дисахариды, г/сут	124,6±5,5*	94,0±4,5*†	126,2±9,6†
Крахмал, г/сут	122,0±6,4*	116,5±6,0†	97,7±82*†
Пищевые волокна, г/сут	7,2±0,4**	6,3±0,5*†	10,4±0,87*†
Алкоголь, г/сут	3,1±0,6**	0,92±0,3*	0,48±0,3*

Примечания – НЭРБ – группа больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; РЭ – группа ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита; * – $p < 0,05$ при сравнении группы НЭРБ и РЭ; † – $p < 0,05$ при сравнении групп РЭ и контроля; * – $p < 0,05$ при сравнении группы НЭРБ и контроля.

Несмотря на то, что больные в группе с наличием рефлюкс-эзофагита имели более высокие значения ИМТ, энергетическая ценность рациона у них оказалась ниже, чем в группе НЭРБ. Вероятно, увеличению массы тела у них

способствовал менее подвижный образ жизни. Другими характерными особенностями, выявленными при оценке фактического питания, являлось значительное большее потребление белка и жира больными ГЭРБ и выраженный недостаток потребления пищевых волокон.

Результаты анализа данных суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения в исследуемых группах представлены в таблице 27.

Несмотря на отсутствие различий по количеству рефлюксов между группами НЭРБ и РЭ, а также сопоставимым результатам средних значений рН в пищеводе, у пациентов с наличием эрозий в пищеводе отмечалось большее время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, как по сравнению с контролем, так и в сравнении с группой НЭРБ. При анализе данных манометрии пищевода выявлено, что давление покоя НПС было меньше у больных обеих подгрупп ГЭРБ, по сравнению с контрольной группой – как в покое, так и в ходе нагрузочных тестов с 5 мл воды. Мощность сокращений грудного отдела пищевода (значения DCI) также были меньше в группах НЭРБ и РЭ в сравнении с контролем. Хотя признаки неэффективной моторики пищевода выявлялись реже в контрольной группе, различия по относительному числу пациентов с наличием этого нарушения не достигали достоверных значений в сравнении с подгруппами НЭРБ и РЭ (таблица 27).

Таблица 27. Показатели суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода в исследуемых группах.

	НЭРБ, n=91 Медиана [25%; 75%]	РЭ, n=67 Медиана [25%; 75%]	Контроль, n=49 Медиана [25%; 75%]
Показатели суточной пищеводной рН-импедансометрии			
Общее количество рефлюксов, n	57 [31;72] †	67 [38; 88] †	25 [5; 34]
Кислые рефлюксы, n	30 [17; 49] †	42 [28; 53] †	6 [1; 12]
Слабокислые рефлюксы, n	22 [11; 32]	18 [8; 28]	7 [1; 15]
Высокие рефлюксы, %	26,5 [17,4; 48,3]	44 [34,0; 55,2]*	31 [22; 44]
Время экспозиции кислоты, %	4,3 [1,2; 10,5] †	8,8 [5; 17,2]* †	2,1 [0,5; 3,5]
Значения рН средние	5,5 [4,9; 5,7] †	5,2 [4,9; 5,6] †	6,4 [5,9; 6,9]
Рефлюксы >5 минут, n	2 [0; 7]	5 [0; 9] †	0 [0; 1] †
Показатели манометрии пищевода высокого разрешения			
Р НПС в покое среднее, мм рт. ст.	32,5 [18,2; 41,1]	21,5 [10,1; 29,0] †	35,5 [19,2; 44,2]
Р НПС в покое минимальное, мм рт. ст.	14,5 [8,5; 20,4]	10,3 [0; 14,2]	15,7 [8,2; 21,5]
Р НПС среднее при глотках, мм рт. ст.	29,5 [17,2; 32,1]	19,2 [10,5; 22,7]* †	27,5 [16,2]
Р НПС минимальное, мм рт. ст.	15,2 [9,5; 21,2]	10,7 [0,5; 14,2]* †	15,0 [10,2; 20,7]
Р НПС остаточное среднее, мм рт. ст.	15,0 [12,3; 22,5]	10,7 [4,5; 14,2]* †	16,0 [7,4; 23,0]
% релаксации НПС	23 [13; 36]	26,5 [13; 39]	24 [11,5; 31]
IRP, мм рт. ст.	14,7 [10,6; 18,6]	7,4 [3,9; 11,6]*	12,6 [8,5; 14,5]
CFV, см/сек	3,9 [3,4; 4,8]	4,2 [3,9; 5,1]	5,0 [4,2; 5,8]
DCI, мм рт. ст. × сек × см	691 [415; 1140] †	775 [319; 919] †	1290 [706,5; 1639]
DL, сек	7,5 [6,8; 8,6]	7,1 [6,6; 8,5]	6,1 [5,8; 6,7]
Неэффективная моторика, %	31,5	35,5	20,4

Примечания – *– $p < 0,05$ при сравнении групп НЭРБ и РЭ; †– $p < 0,05$ в сравнении с контролем; IRP - интегральное давление расслабления; CFV – скорость фронтального сокращения, DCI – дистальный сократительный интеграл; Р – давление; DL – дистальная латентность; время экспозиции кислоты – время с рН менее 4 на уровне нижней трети пищевода; высокий рефлюкс – рефлюкс, достигающий уровня 17 см выше НПС; неэффективная моторика – состояние при нормальных значениях IRP и значениях DCI <450 мм рт. ст. × см × сек в >70% глотков или <100 мм рт. ст. × см × сек в $\geq 50\%$ глотков

При проведении корреляционного анализа (таблица 28) выявлена прямая зависимость между количеством в рационе белка, жира, крахмала и алкоголя и наличием ГЭРБ. Лишь один из анализируемых параметров – количество потребляемых пищевых волокон – имел отрицательную зависимость с наличием заболевания, что может говорить о возможной «защитной» функции этого фактора при ГЭРБ. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении рефлюкс-эзофагита: выявлена отрицательная взаимосвязь между потреблением пищевых волокон и наличием повреждения слизистой оболочки пищевода. Для времени экспозиции кислоты в нижней трети пищевода (ключевого маркера патологического гастроэзофагеального рефлюкса) была выявлена достоверная прямая взаимосвязь с энергетической ценностью рациона и количеством потребляемых жиров.

При анализе взаимосвязей показателей манометрии пищевода высокого разрешения с параметрами фактического питания (таблица 29) выявлено, что количество пищевых волокон в рационе может непосредственно сказываться на тоне НПС (прямая взаимосвязь с давлением покоя), и обеспечении адекватной его перистальтики (отрицательная взаимосвязь с наличием неэффективной моторики пищевода), то есть тех факторах, которые лежат в основе патогенеза заболевания.

Выявленные корреляционные зависимости не позволяют утверждать о направлении связи, однако могут служить основой для подготовки интервенционных исследований с использованием коррекции рационов у больных ГЭРБ. Базируясь на полученных данных, можно сделать вывод о том, что уменьшение энергетической ценности рационов за счет потребления животных жиров и увеличение в рационе пищевых волокон могут обеспечить возможность коррекции нарушений моторики пищевода и способствовать уменьшению проявлений заболевания у больных ГЭРБ.

Данные, полученные при выполнении этого раздела работы отражены в нескольких основных публикациях [207-210].

Таблица 28. Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и анализируемыми параметрами суточной пищеводной рН-импедансометрии

	ЭЦР	Общ жир	Общ белок	УВ	ПВ	Крахмал	МДС	Алкоголь
Наличие ГЭРБ	0,23	0,21	0,17	0,09	-0,26	0,18	-0,06	0,28
Наличие РЭ	0,14	0,15	0,14	-0,125	-0,2	0,04	-0,22	0,03
Количество рефлюксов	0,35	0,33	0,3	0,18	-0,22	0,16	0,1	0,28
Количество кислых рефлюксов	0,35	0,32	0,25	0,24	-0,14	0,21	0,14	0,14
Количество слабокислых рефлюксов	0,22	0,21	0,22	0,07	-0,24	0,03	0,06	0,23
Количество высоких рефлюксов	0,31	0,3	0,23	0,19	-0,22	0,22	0,06	0,25
Средние значения рН в пищеводе	0,15	0,17	0,06	0,11	-0,12	0,08	0,07	0,18
ВЭК	0,19	0,19	0,13	0,13	-0,1	0,1	0,05	0,11

Примечания – ВЭК – время экспозиции кислоты (доля времени с рН менее 4 в нижней трети пищевода); общ. – общий; ЭЦР – энергетическая ценность рациона; УВ – углеводы; ПВ – пищевые волокна; МДС – моно- и дисахариды; красным цветом выделены значения корреляционных коэффициентов, для которых уровень статистической значимости различий (p) был менее 0,05.

Таблица 29. Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и анализируемыми параметрами манометрии пищевода высокого разрешения

	ЭЦР	Общ жир	Общ белок	УВ	ПВ	Крахмал	МДС	Алкоголь
Давление покоя НПС среднее, в покое	-0,32	-0,35	-0,25	0,15	0,4	0,17	0,13	0,15
Среднее давление покоя НПС при глотках	-0,27	-0,25	-0,22	0,11	0,35	-0,07	0,01	-0,05
DCI	-0,22	-0,18	-0,05	0,16	0,38	0,07	0,02	-0,01
IRP	-0,17	-0,15	-0,11	0,1	0,23	0,08	0,04	-0,09
DL	-0,03	-0,04	-0,02	0,07	0,08	0,09	0,07	-0,09
НЭМ	0,28	0,24	0,19	-0,06	-0,17	-0,04	0,06	0,04

Примечания – общ. – общий; ЭЦР – энергетическая ценность рациона; УВ – углеводы; ПВ – пищевые волокна; МДС – моно- и дисахариды; DL – дистальная латентность; НЭМ – неэффективная моторика пищевода; IRP – интегральное давления расслабления нижнего пищеводного сфинктера; DCI – дистальный сократительный интеграл; НПС – нижний пищеводный сфинктер; красным цветом выделены значения корреляционных коэффициентов, для которых уровень статистической значимости различий (p) был менее 0,05.

3.4 Оценка структуры количественного потребления отдельных категорий пищевых продуктов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В исследование включены 177 пациентов. После оценки соответствия критериям включения и исключения, а также анализа корректности и полноты данных конечному анализу оказались доступны результаты обследования 162 пациентов, в том числе 35 больных ГЭРБ и 127 пациентов контрольной группы. Схема набора пациентов в исследование представлены на рисунке 25.

Данные демографических характеристик, индекса массы тела (ИМТ) и основные характеристики домашних рационов пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 30.

При сопоставлении структуры рациона у пациентов обеих групп с рекомендуемым уровнем потребления в соответствии с «индексом здорового питания» оказалось, что как для больных с ГЭРБ, так и для пациентов контрольной группы были характерны недостаточное потребление молочных продуктов, а также избыточное потребление мяса (таблица 31). В то же время при сравнении групп между собой выявлено, что в структуре рациона потребление ряда групп продуктов относительно «индекса здорового питания» отличалось: больные ГЭРБ потребляли больше фруктов и меньше сахара и кондитерских изделий.



Рисунок 25. Схема отбора пациентов в исследование.

Примечание – n – количество участников исследования

Таблица 30. Данные анализа демографических показателей пациентов, вошедших в основную и контрольную группу, результатов анализа фактического питания и суточной пищеводной рН-импедансометрии*

	ГЭРБ n=35	Контроль n=127	P
% женщин	71,4%	66,1%	0,32
Возраст, лет	52,9±16,8	44,5±15,8	0,003
ИМТ, кг/м ²	28,4±9,3	26,6±7,7	0,45
Баллы по GERD-Q	11,0±2,5	5,3±1,5	0,01
Наличие эзофагита, %	52,9%	0	N/A
Оценка фактического питания			
Энергетическая ценность рациона, ккал/сут	2629,4±1163,0	1980,4±587,0	0,014
Белок, г/сут	116,4±63,4	86,0±31,1	0,033
Жир, г/сут	121,2±54,7	78,3±31,0	<0,001
Углеводы, г/сут	234,6±88,3	297,5±174,8	0,2
Пищевые волокна, г/сут	28,6±16,5	23,2±10,6	0,2
Натрий, мг/сут	3630,6±2066,2	3820,9±1674,1	0,2
Суточная пищеводная рН-импедансометрия			
Количество рефлюксов, n	73,8±16,2	15,2±2,3	<0,05
Кислые рефлюксы, n	36,4±10,3	7,2±1,2	<0,05
Слабокислые рефлюксы, n	25,4±9,8	3,2±1,0	<0,05
Средние значения рН	5,6±1,2	6,5±0,8	0,09
Высокие рефлюксы	25,4±5,2	18,2±7,1	0,03
ВЭК, %	5,9±0,8	2,0±1,1	<0,05

Примечания – * – центральная тенденция и мера дисперсии представлены как Mean±SD, где Mean - среднее значение, а SD - стандартное отклонение; n – количество пациентов; время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода (% времени суток с рН менее 4).

Таблица 31. Оценка потребления основных групп продуктов *

Группы продуктов	ГЭРБ n=35	Контроль n=127	p
Зерновые	1,26±0,69	1,18±0,48	0,89
Овощи	0,92±0,51	0,96±0,63	0,87
Фрукты	0,83±0,68	0,51±0,56	0,002
Молочные продукты	0,55±0,45	0,64±0,44	0,20
Мясо	1,75±1,33	1,57±0,90	0,91
Жиры	0,69±0,71	0,55±0,60	0,15
Сахар и кондитерские изделия	0,34±0,41	1,93±0,98	<0,001

Примечания – * – данные представлены в виде сравнения с рекомендуемыми уровнями потребления в соответствии с «Индексом здорового питания» [168]

При анализе структуры потребления внутри групп продуктов выявлены отличия по их потреблению больными ГЭРБ и представителями контрольной группы (рисунок 26).

Выявлено, что в сравнении с контрольной группой, больные ГЭРБ потребляют больше орехов (2,8±5,7% у больных ГЭРБ в сравнении с 2,5±7,3% в группе контроля, $P<0,0001$), бобовых (7,1±10,5% в сравнении с 1,0±3,3%, $P<0,001$) и грибов (0,96±1,3% против 1,0±3,3%, $P<0,001$). В то же время, потребление капусты больными ГЭРБ было меньше: 7,98±8,7% (ГЭРБ), в сравнении с 9,3±17,0% (контроль), $P=0,007$.

В структуре потребления фруктов выявил больший удельный вес семечковых плодов (44,7±30,5% в сравнении с 33,8±39,2%, $P=0,035$), бахчевых (7,96±16,9% в сравнении с 1,0±9,12%, $P<0,0001$), консервированных фруктов (11,9±24,7% в сравнении с 1,5±9,9%, $P<0,0001$) и цитрусовых (12,6±17,1% в сравнении с 4,8±16,1%, $P<0,0001$) в рационе больных ГЭРБ по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Структура потребления молочных продуктов представителями основной группы характеризовалась меньшим потреблением молока (27,4±30,7% против 52,0±33,3%, $P=0,0001$) и практически сопоставимым количеством кисломолочных продуктов по сравнению с контрольной группой.

Однако потребление сыра, творога и “других молочных продуктов” (в определении И.М. Скурихина [193]) было больше у больных ГЭРБ.

Выявлено большее потребление больными ГЭРБ продуктов переработки мяса ($8,7 \pm 12,3\%$ против $6,0 \pm 14,4\%$, $P=0,005$) и яиц ($19,9 \pm 20,3\%$ против $11,5 \pm 17,5\%$, $P=0,001$) и меньшее потребление рыбы ($16,9 \pm 19,3\%$ против $17,6 \pm 26,7\%$, $P=0,005$) в сравнении с представителями контрольной группой (рисунок 26).

Корреляционный анализ позволил выявить ряд взаимосвязей между потреблением групп продуктов и показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии. Так, выявлена прямая взаимосвязь между паттерном потребления зерновых с общим количеством рефлюксов, а также их отдельных подтипов: кислых и слабокислых, но не некислых. Паттерн количественного потребления сахара и кондитерских изделий был взаимосвязан с количеством высоких рефлюксов (таблица 32).

Таким образом, впервые были продемонстрированы отличия в структуре потребления групп продуктов больными ГЭРБ в сравнении с представителями контрольной группы. Выявленные данные могут быть использованы для коррекции структуры рационов больных этим заболеванием.

Результаты данного раздела работы отражены в нескольких основных публикациях [211-214].

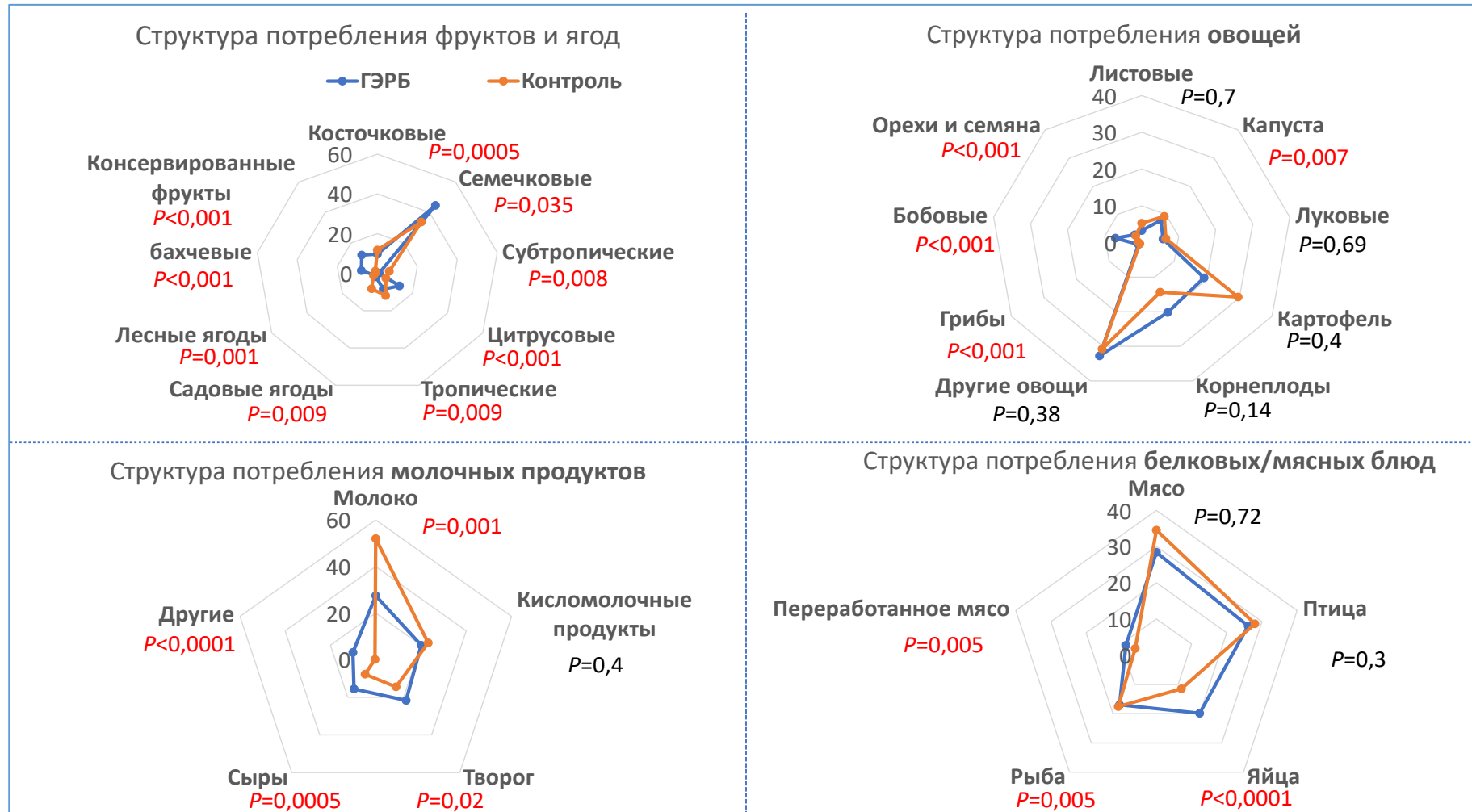


Рисунок 26. Структура потребления групп продуктов больными ГЭРБ и пациентами контрольной группы.
 Примечания: * - Данные приведены в соответствии с рекомендуемыми уровнями потребления, относящимися к калорийности рациона в соответствии с концепцией “индекса здорового питания”. Косточковые фрукты - абрикосы, вишня, черешня, персики. Семечковые фрукты - груши, яблоки. Лесные ягоды - ежевика, голубика, клюква, брусника и т.д. Лук: зеленый лук, лук-порей, чеснок. Другие овощи: огурцы, помидоры, баклажаны, цуккини, сладкий перец, тыква.

Таблица 32. Анализ взаимосвязи структуры потребления отдельных групп продуктов и результатов суточной пищеводной рН-импедансометрии (приведены данные корреляционных коэффициентов R по Спирмену).

	Зерновые	Овощи	Фрукты	Молочные продукты	Мясо	Жиры	Кондитерские изделия
Общее количество рефлюксов	0,267	-0,030	0,097	0,474	-0,022	-0,439	-0,113
Кислые рефлюксы	0,213	0,076	0,063	0,349	-0,096	-0,262	-0,078
Слабокислые рефлюксы	0,204	-0,289	-0,075	0,490	-0,005	-0,376	-0,088
Некислые рефлюксы	-0,220	-0,072	0,209	0,615	0,206	-0,040	-0,033
Высокие рефлюксы*	0,134	-0,069	-0,216	-0,313	-0,068	-0,131	0,465
Время экспозиции кислоты	0,349	0,198	0,141	-0,021	-0,102	-0,265	-0,325
Количество рефлюксов длительностью более 5 мин	0,281	0,152	0,093	0,032	-0,007	-0,303	-0,260
Средние значения рН в нижней трети пищевода	-0,355	-0,229	-0,003	-0,037	0,105	0,082	0,104

Примечания - * - на уровне 17 см выше пищеводно-желудочного перехода. Красным цветом выделены значения, при которых критерий статистической значимости различий (p) был $<0,05$.

3.5 Оценка влияния пищевых волокон на показатели моторики пищевода и клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В исследование были включены 36 пациентов. После проверки соответствию критериям участия в исследовании и исключения неполных данных, конечному анализу оказались доступны результаты обследования 30 больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рисунок 27). Демографические данные группы и исходные результаты обследований включенных в исследование пациентов представлены в таблице 33.

Пациенты, включенные в исследование, не получали постоянную поддерживающую терапию антисекреторными препаратами, в соответствии с критериями включения (см. раздел 2.7). Анализ сопутствующей терапии не выявил наличия факторов, способных повлиять на моторику пищевода и результаты исследования.

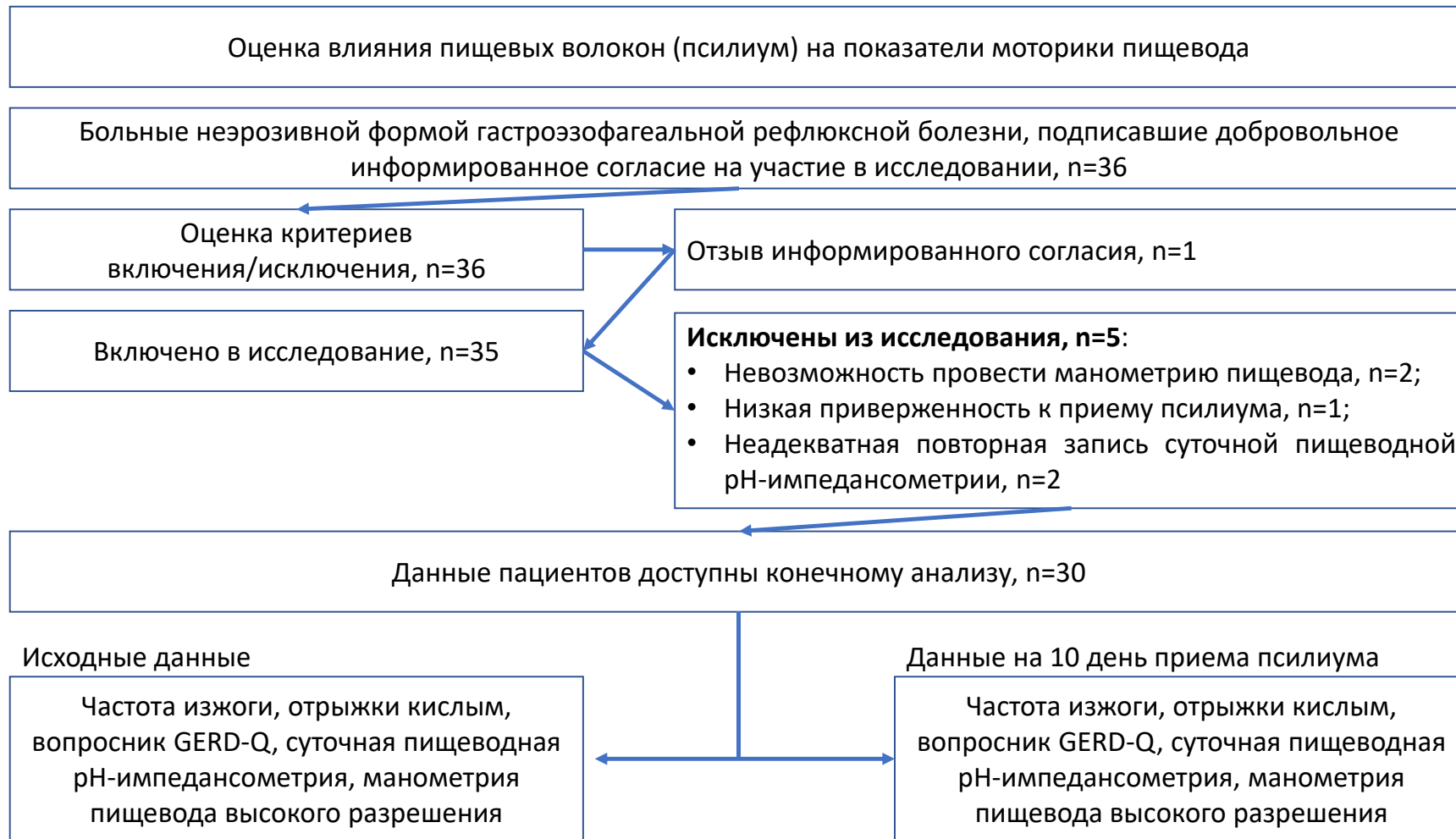


Рисунок 27. Схема включения пациентов в исследование влияния пищевых волокон на показатели моторики и течение заболевания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Примечания: n-количество пациентов.

Таблица 33. Демографические данные и исходные результаты обследований исследуемой группы

Оцениваемый параметр	Результат оценки
Количество включенных пациентов, n	30
Распределение по половому составу: мужчины/женщины, N/N	18/12
Этническая принадлежность: Европеоиды	100%
Возраст, лет, Среднее±SD	34,7±9,3
ИМТ, кг/м ² , Среднее±SD	26,7±6,9
Вес, кг, Среднее±SD	82,5±17,9
Соотношение длины окружности талии к длине окружности бёдер, Среднее±SD	0,91±0,08
Курение (да), n (%)	6 (20%)
Употребление алкоголя Да, n (%)	14 (46,7%)
Потребление алкоголя, г/сут, Среднее±SD	1,1±1,7
Потребление пищевых волокон, г/сут Среднее±SD	6,0±2,3
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы Наличие, n (%)	16 (53,3%)
Размер, см, Среднее±SD	0,9±0,5
Нарушение моторики пищевода в соответствии с Чикагской классификацией 3.0	
Неэффективная моторика пищевода, N (%)	14 (46,7%)
Фрагментированная перистальтика, N (%)	9 (30%)
Нормальная моторика, N (%)	7 (23,3%)
Средняя частота стула в неделю, Среднее±SD	7,0±2,0

Примечания - N – количество; % - относительное количество случаев в подгруппе.

На фоне включения в рацион больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни дополнительного количества пищевых волокон полное купирование изжоги (т.е. отсутствие симптома в течение 7 дней подряд) было достигнуто у 18 из 30 (60%) участников исследования к концу срока лечения ($P = 0,0004$) (таблица 34). Количество

баллов по вопроснику GERD-Q уменьшилось (среднее значение \pm SD) с $10,9 \pm 1,7$ исходно до $6,0 \pm 2,3$ в конце лечения ($P < 0,001$) (таблица 34).

По данным манометрии высокого разрешения, среднее давление в нижнем пищеводном сфинктере в состоянии покоя увеличилось, однако отличия не были статистически достоверны (среднее \pm SD: $22,6 \pm 9,4$ мм рт. ст. против $25,6 \pm 11,8$ мм рт. ст.; $P = 0,47$). У большинства пациентов минимальное давление в покое, а также во время функциональных тестов с 10 глотками воды возросло к концу исследования по сравнению с исходными уровнями. Остаточное давление и процент расслабления нижнего пищеводного сфинктера практически не изменялись на фоне лечения.

Данные суточной пищеводной рН-импедансометрии свидетельствовали об уменьшении общего количества, кислых и слабокислых рефлюксов ГЭР, а также о значительном сокращении максимальной длительности рефлюкса. Однако в ходе исследования не было обнаружено существенных изменений средних значений рН в пищеводе, времени экспозиции кислоты в нижней части пищевода, а также средних значений рН в желудке (таблица 34).

Прием пищевых волокон хорошо переносился. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Поскольку псилиум обычно используется с целью достижения слабительного действия, ожидалось увеличение кратности стула у обследуемых. Несмотря на то, что кратность стула действительно увеличилась (частота стула в неделю, среднее \pm SD) с 7 ± 2 раз в сутки исходно до 8 ± 3 раз в сутки в конце периода лечения, $P = 0,00002$, необходимости отменять или корректировать лечение из-за развития послабления стула не возникло ни у одного из участников исследования.

Таблица 34. Результаты оценки эффективности использования пищевых волокон в составе рациона больных неэрозивной формой ГЭРБ.

	Исходно	День 10	P
Оценка симптомов			
Наличие изжоги в течение 7 последовательных дней, % пациентов	93,3	40	0,0004
Количество баллов по вопроснику GERD-Q*	10,9±1,7	6,0±2,3	0,000003
Данные манометрии пищевода высокого разрешения			
В покое			
Среднее давление покоя, мм рт. ст.*	22,0±9,4	26,5±11,3	0,37
Мин. давление расслабления, мм рт. ст.*	5,41±10,1	11,3±9,4	0,023
Средние результаты по данным 10 глотков воды			
Среднее давление покоя, мм рт. ст.*	20,5±9,5	22,0±10,3	0,11
Мин. давление покоя, мм рт. ст.*	14,1±8,0	14,9±6,4	0,008
Остаточное давление, мм рт. ст. *	7,5±6,1	7,0±5,4	0,94
% расслабления*	49,7±15,0	51,3±19	0,3
Суточная пищеводная рН-импедансометрия			
Количество ГЭР*	67,9±17,7	42,4±13,5	0,000002
Количество кислых ГЭР*	43,2±14,7	30,3±15,3	0,002
Количество слабокислых ГЭР*	23,9±11,7	11,3±8,3	0,000016
Количество некислых ГЭР*	0,7±1,1	0,6±1,7	0,34
Средние значения рН, пищевод*	5,9±0,8	5,7±0,9	0,06
ВЭК, %*	5,6±4,8	5,5±7,6	0,20
Макс. длительность ГЭР, минуты*	10,6±12	5,3±3,7	0,017
Количество высоких ГЭР*	23,1±9,2	12,2±6,6	0,000004
Средние значения рН в желудке*	1,2±0,29	1,3±0,36	0,35

Примечания – * – данные приведены в формате среднее значение ± стандартное отклонение; ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс; ВЭК – время экспозиции кислоты; НПС – нижний пищеводный сфинктер; Мин. – минимальное; Макс. – максимальное.

Применение антацидов было зарегистрировано у двух из 30 пациентов, и количество принимаемых таблеток не превышало максимально допустимого в день.

В ходе данного этапа работы впервые продемонстрирована возможность влияния модификации течения ГЭРБ за счет увеличения в количества пищевых волокон в рационе. При этом было отмечено не только уменьшение частоты возникновения и полное купирование симптомов заболевания (изжоги) но и влияние на факторы, участвующие в патогенезе заболевания – показатели моторики пищевода. В отличие от предыдущего этапа работы, когда эффект от лечения мог быть связан с действием нескольких факторов одновременно (использование стандартных порций, регулярность питания, возможная обусловленность достигнутого эффекта снижением веса больных), на текущем этапе было изменено лишь количество пищевых волокон в рационе. Полученные данные позволяют рекомендовать использование пищевых волокон для лечения больных ГЭРБ в качестве патогенетической терапии.

Результаты данного раздела работы отражены в следующих основных публикациях [215-219].

3.6 Разработка критериев диагностики рефлюкс-ассоциированных заболеваний гортани и глотки на основе регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса и оптимизация тактики лечения больных с рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом

Для оценки взаимосвязи внепищеводных проявлений ГЭРБ с высоким гастроэзофагеальным рефлюксом, определения пороговых критериев показателей суточной пищеводной рН-метрии в исследование было включено 196 больных ГЭРБ. Схема отбора участников продемонстрирована на рисунке 28. После оценки соответствия условиям участия, конечному анализу были доступны данные 91 больного ГЭРБ (50 мужчин и 41 женщины), со средним возрастом ($M \pm m$) $42,3 \pm 16,1$ лет. Мужчины, принимавшие участие в исследовании, были моложе женщин: $36,2 \pm 14,4$ лет по сравнению с $49,8 \pm 15,0$ лет, $p < 0,001$.

В структуре заболеваний ЛОР органов хронический фарингит выявлен у 38 обследованных (64,4% от имевших патологию ЛОР органов), хронический ларингит - у 19 человек (32,2%), хронический отит – у 2 (3,4%). У 6 обследованных выявлено сочетание двух заболеваний: как фарингита, так и ларингита.

Частота выявления заболеваний ЛОР органов у мужчин и женщин достоверно не отличалась: наличие отоларингологической патологии было выявлено у 33 из 50 мужчин (66% от общего количества пациентов данного пола) и у 26 из 41 женщины (63,4% от общего количества пациентов данного пола), $p=0,80$.



Рисунок 28. Схема включения пациентов в исследование.

Эрозивный рефлюкс-эзофагит выявлен у 51 больного (56% обследованных): стадия эзофагита А – у 42 человек, стадия В – у 8, стадия D – у 1 больного (82,4%, 15,7% и 1,9% среди больных с эзофагитом, соответственно).

В таблице 35 приведены данные о выявлении отоларингологической патологии у больных РЭ и НЭРБ. Как видно из результатов, частота выявления заболеваний ЛОР органов не зависела от эндоскопической формы ГЭРБ.

Таблица 35. Частота выявления отоларингологических заболеваний у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

	РЭ, n=51	НЭРБ, n=40	<i>P</i>
Наличие заболеваний ЛОР-органов	34 (66,7%)	25 (62,5%)	0,68

Примечания – n – количество пациентов в группе; РЭ – эрозивный рефлюкс-эзофагит; НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Наличие высоких ГЭР (ВГЭР) выявлено у 45 из 59 (76,3%) больных ГЭРБ с наличием патологии ЛОР органов, и у 14 из 32 человек (43,75%) без неё, $p=0,003$.

Данная тенденция была характерна для лиц обоих полов: в группе больных ГЭРБ мужского пола с наличием патологии ЛОР органов (33 человек), ВГЭР по данным суточной рН-метрии зарегистрирован у 25 (75,8%), в то время как в аналогичной группе женщин – у 20 из 26 человек (76,9%), $p=0,92$.

Значимых отличий по возрасту пациентов с заболеваниями ЛОР-органов в группах с наличием или отсутствием признаков ВГЭР выявлено не было: возраст больных ГЭРБ в группе с выявленной отоларингологической патологией и наличием высокого гастроэзофагеального рефлюкса, составил

44,6±15,9 лет по сравнению с 40,0±14,9 в группе с заболеваниями ЛОР-органов, у которых ВГЭР не выявлен, $p=0,35$.

Количество ВГЭР у больных ГЭРБ с наличием заболеваний ЛОР органов было выше, чем у пациентов без них: ($M\pm m$) 12,5±18,6 в группе с наличием отоларингологической патологии по сравнению с 2,8±7,1 без них, $p=0,0003$.

Медианы средних значений рН на уровне верхней трети пищевода в группе больных с наличием сопутствующей патологии ЛОР органов ($n=59$) были ниже, чем у больных без признаков указанных заболеваний: ($M\pm m$) 6,3±0,5 по сравнению с 6,6±0,4, $p=0,01$.

Средняя длительность снижения рН в верхней трети пищевода ниже 4 в группах больных с наличием ЛОР-заболеваний и без неё, также существенно отличалась: 3,2±6,8 мин по сравнению с 2,4±10,0 мин соответственно, $p=0,003$.

Определение пороговых характеристик суточной пищеводной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода для выявления взаимосвязи отоларингологической патологии с ГЭРБ

Количество высоких гастроэзофагеальных рефлюксов. В ходе анализа выявлено, что оптимальные показатели ДЧ и ДС достигаются при регистрации высоких гастроэзофагеальных рефлюксов в количестве двух (ДЧ соответствовала 71,2%, а ДС 68,8%) или трех за сутки (ДЧ 61,0%, ДС 71,9%) (таблица 36, рисунок 28). Площадь под кривой «чувствительность – 1-специфичность» составила 0,7259, 95% ДИ [0,62-0,8318]. При установлении порогового значения на большее количество рефлюксов происходило значительное снижение уровня чувствительности метода, который опускался ниже 50%.

Таблица 36. Взаимоотношение ДЧ и ДС суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов и ГЭРБ при различном количестве зарегистрированных за сутки ВГЭР*

Количество высоких гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки	ДЧ	1-ДС
1	0,763	0,438
2	0,712	0,313
3	0,610	0,281
3	0,492	0,156
4	0,475	0,156
5	0,424	0,125
6	0,39	0,094
7	0,339	0,094
8	0,339	0,063
10...	0,322	0,063

Примечания - *-Таблица приведена с сокращением: наблюдается дальнейшее снижение ДЧ при увеличении количества ВГЭР. ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность. ВГЭР – высокий гастроэзофагеальный рефлюкс.

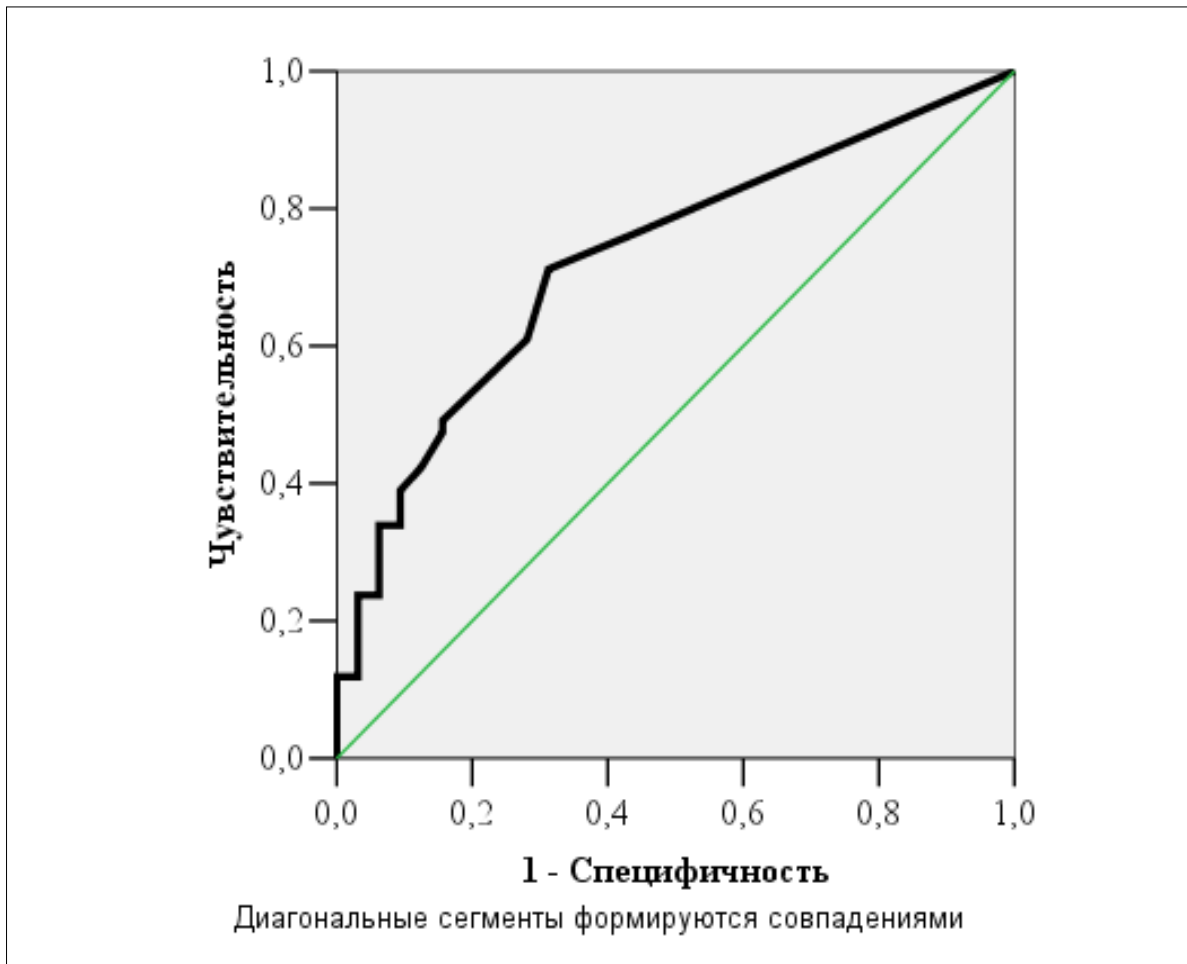


Рисунок 28. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ в зависимости от количества зарегистрированных высоких гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки.

Средние значения рН на уровне верхней трети пищевода. Для средних значений рН на уровне верхней трети пищевода за сутки, пороговые значения для диагностики ЛОР-проявлений ГЭРБ составляли 6,3 (при этом значении ДЧ составила 75%, а ДС 51,5%) или 6,4 (ДЧ 68,8%, ДС 58,8%) (таблица 37, рисунок 29). Площадь под кривой «Чувствительность – 1-специфичность» составила 0,695, 95%ДИ [0,588-0,803]. В случае выбора более низких пороговых значений рН, значения диагностической специфичности были ниже 50%, что могло приводить получению значительного количества ложноотрицательных результатов при его использовании. С другой стороны,

при выборе в качестве пороговых более высоких значений рН в верхней трети пищевода, происходило существенное снижение показателей диагностической чувствительности. Такой выбор, в случае использования в клинической практике, приводил бы к не выявлению имеющейся взаимосвязи между ГЭРБ и заболеваниями ЛОР органов в существенном количестве случаев.

Таблица 37. Взаимоотношение чувствительности и специфичности при использовании различных пороговых уровней средних значений рН в верхней трети пищевода за сутки для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов с ГЭРБ*

Средние значения рН на уровне верхней трети пищевода	ДЧ	1-ДС
...6,1	0,875	0,618
6,2	0,813	0,515
6,3	0,75	0,485
6,4	0,69	0,412
6,5	0,563	0,353
6,6...	0,469	0,191

Примечания: * - таблица приведена с сокращениями; ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность.

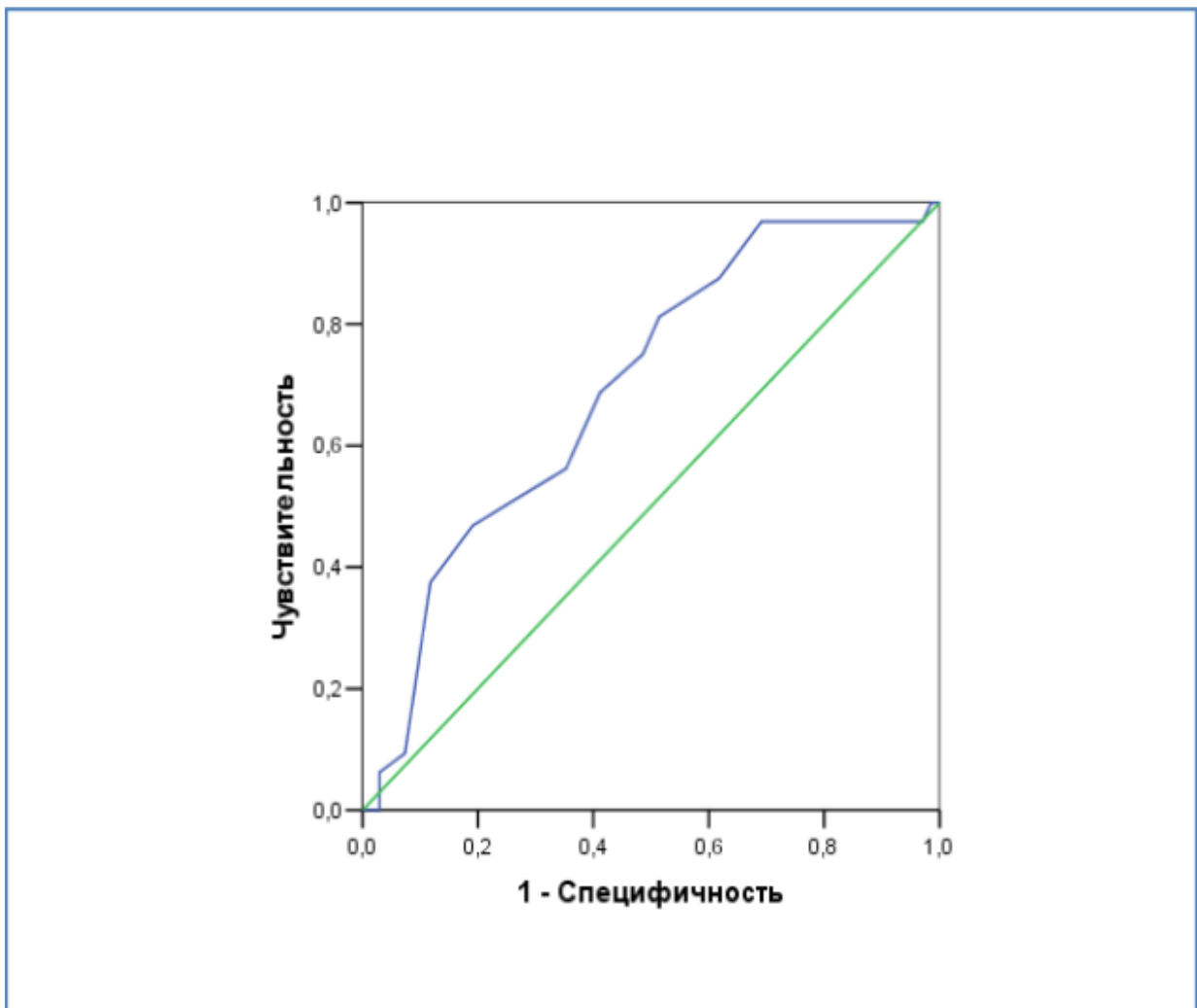


Рисунок 29. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ при различных уровнях средних значений рН в верхней трети пищевода за сутки.

Длительность снижения рН менее 4 (время экспозиции кислоты). Оптимальными пороговыми значениями длительности снижения рН менее 4 в течение суток на уровне верхней трети пищевода оказались таковые в интервале от 25 секунд (при этом ДЧ составила 72,9%, а ДС 68,8%) до 45 секунд за сутки (ДЧ 64,4%, ДС 71,9%). Площадь под кривой «Чувствительность – 1-специфичность» составила 0,661, 95%ДИ [0,546 – 0,776]. Несмотря на приемлемые диагностические характеристики, соответствующие меньшим значениям времени экспозиции кислоты (10 сек),

использование подобного критерия было бы сопряжено с возможностью артефактов записи и вероятностью диагностических ошибок. Увеличение порогового значения времени с рН менее 4 на уровне верхней трети пищевода до 1 мин за сутки сопровождалось бы уменьшением чувствительности теста (таблица 38, рисунок 30).

Таблица 38. Характеристики при использовании различных пороговых значений длительности рН<4 на уровне верхней трети пищевода за сутки для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов с ГЭРБ*

Длительность рН<4 за сутки, секунды (верхняя треть пищевода)	ДЧ	1-ДС
10	0,763	0,438
25	0,79	0,313
35	0,695	0,313
45	0,644	0,281
54	0,542	0,25
59	0,525	0,25
65	0,509	0,25
72	0,492	0,25
77...	0,475	0,25

Примечания - * - таблица приведена с сокращениями; ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность.

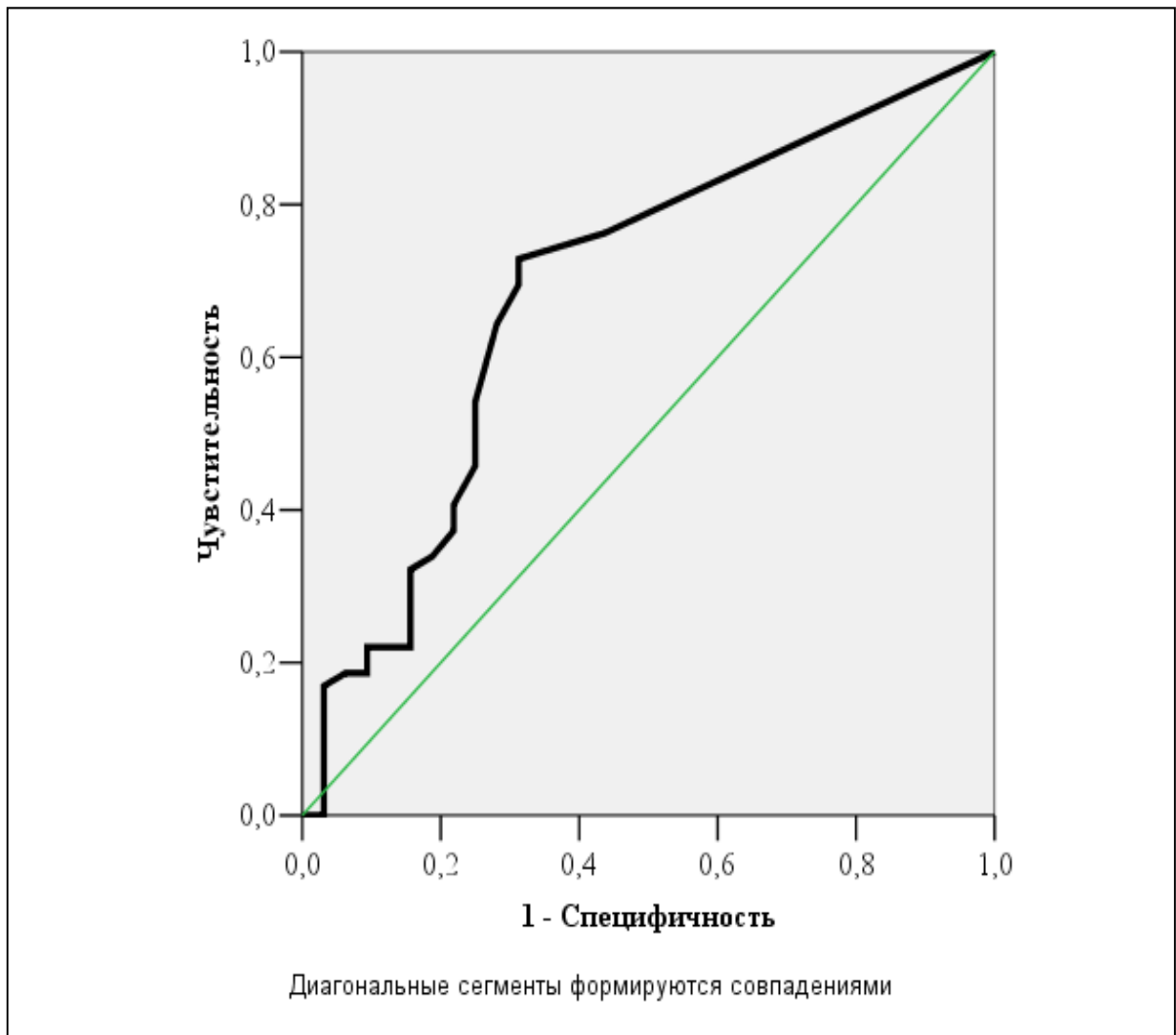


Рисунок 30. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ при различных значениях времени с рН менее 4 на уровне верхней трети пищевода за сутки.

Таким образом, в ходе данного этапа работы впервые продемонстрирована значимость регистрации ВГЭР для оценки взаимосвязи отоларингологической патологии с ГЭРБ. Кроме того, определены пороговые значения количества высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, их длительности, а также времени экспозиции кислоты в верхней трети пищевода, позволяющие дифференцировать несвязанные между собой заболевания и внепищеводные проявления ГЭРБ.

На *втором этапе* этого раздела работы в исследование был включен 271 больной хроническим фарингитом (ХФ), резистентным к терапии в соответствии со стандартами клинической практики. После оценки соответствия критериям включения и исключения данных обследования тех пациентов, у которых отсутствовала часть предусмотренных протоколом результатов обследований, конечному анализу были доступны данные обследования 178 человек (рисунок 31).

Соотношение по половому составу больных, включенных в исследование, было сопоставимым: в исследовании приняли участие 87 женщин и 91 мужчина (48,9% и 51,1% соответственно, $p=0,7$). Возраст больных составил (медиана [25%; 75%]): 48 [34; 58] лет.

Распределение форм ХФ среди участников исследования была следующей: гипертрофическая форма выявлена у 62 (34,8%) больных, у 59 (33,2%) - катаральная, и атрофическая - у 57 (32,0%) пациентов.

Наличие типичных симптомов ГЭРБ (изжога и отрыжка кислым) было выявлено лишь у 37 (20,8%) больных. В то же время, наличие ВГЭР выявлено у 149 (83,7%) пациентов с хроническим фарингитом, не отвечающих на стандартную терапию. Распределение частоты выявления ВГЭР у больных различными формами хронического фарингита, не отвечающих на стандартную терапию, представлено в таблице 39.

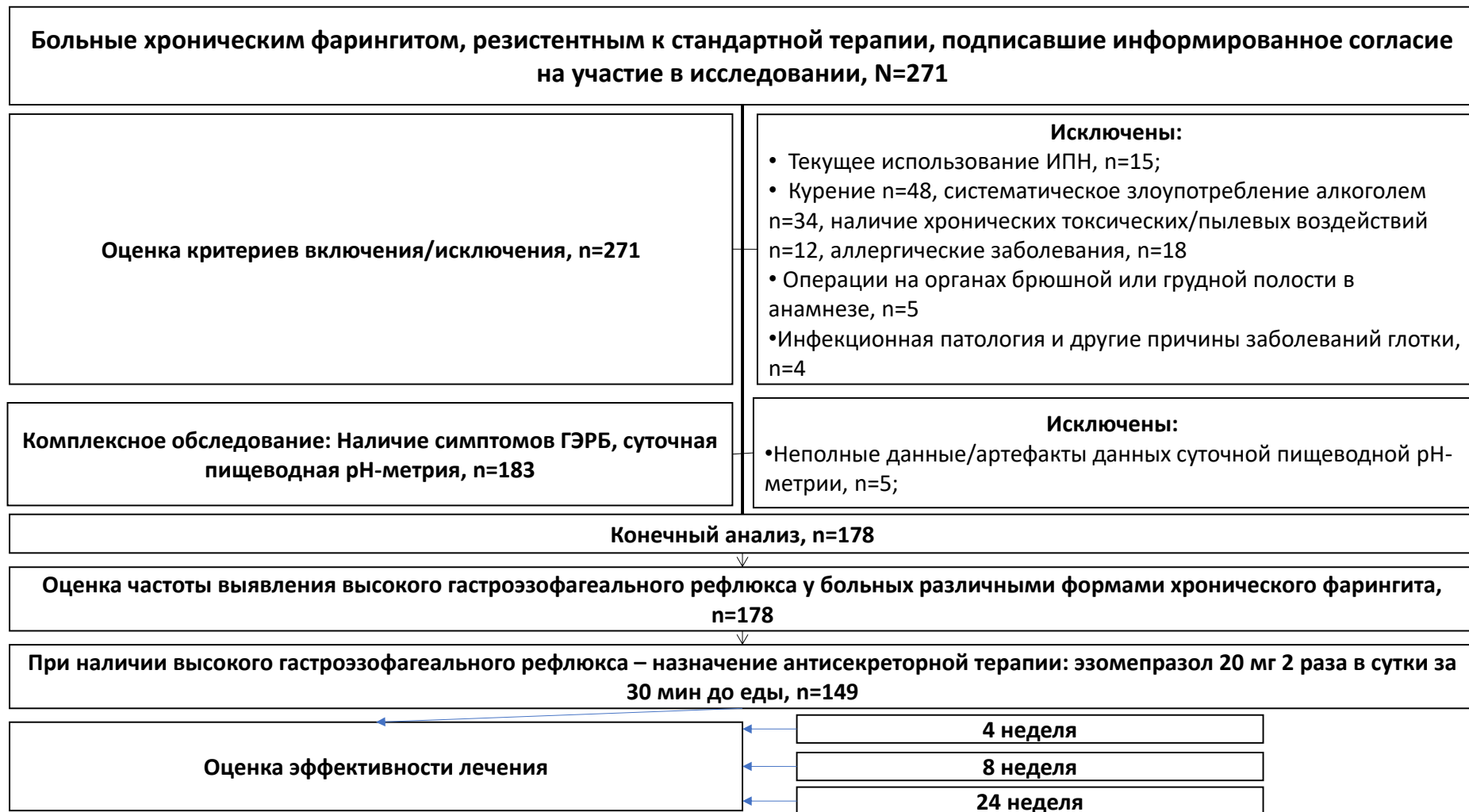


Рисунок 31. Схема включения пациентов в исследование значимости определения высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии.

Примечания – n – количество пациентов. ИПН – ингибиторы протонного насоса.

Таблица 39. Частота выявления высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных различными формами хронического фарингита, резистентного к проводимой стандартной терапии

Формы хронического фарингита	ВГЭР выявлен n (%)	ВГЭР не выявлен n (%)
Гипертрофическая, n=62	59 (95,2%)	3 (4,8%)
Катаральная, n=59	48 (81,3%)*	11 (18,7%)
Атрофическая, n=57	42 (73,7%) ‡ †	15 (26,3%)
Всего	149 (83,7%)	29 (16,3%)

Примечания – ВГЭР – высокий гастроэзофагеальный рефлюкс; n – количество пациентов, % – относительное число пациентов от числа больных в подгруппе с определенной формой хронического фарингита. * – $p=0,017$ в сравнении с частотой выявления ВГЭР у больных гипертрофической формой; ‡ $p=0,001$ в сравнении с частотой выявления ВГЭР у больных гипертрофической формой; † $p = 0,32$ в сравнении с катаральной формой.

Результаты оценки эффективности антисекреторной терапии у больных ХФ, резистентных к стандартной терапии, у которых был выявлен ВГЭР, представлены в таблице 40. К контрольному сроку 24 недели удалось добиться положительной динамики со стороны слизистой оболочки глотки у 97 (65,1%). При этом, в сравнении с относительным числом больных ХФ, у которых удалось добиться улучшения к 4 неделе лечения, различия по этому показателю на 8 и 24 неделях были достоверными. В то же время, сравнение относительного числа больных хроническим фарингитом в контрольных точках 8 и 24 недели оказались недостоверными ($p=0,45$), что может свидетельствовать о том, что оптимальной длительностью лечения ингибиторами протонного насоса может быть срок 8 недель, при котором удается добиться эффекта у большинства больных ХФ.

Таблица 40. Оценка эффективности лечения ингибиторами протонного насоса больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии, у которых был выявлен высокий гастроэзофагеальный рефлюкс

	Контрольные сроки		
	4 недели	8 недель	24 недели
Наличие положительной динамики фарингоскопической картины у больных ХФ, на фоне лечения, N (%)	57 (38,3%)	91 (61,1%)*	97 (65,1%)**, †

Примечания – ВГЭР – высокий гастроэзофагеальный рефлюкс; ХФ – хронический фарингит; N – абсолютное число пациентов; % - относительное число пациентов (в сравнении с исходным количеством); * – $p < 0,001$ по сравнению с данными 4 недели, ** - $p < 0,0001$ в сравнении с данными 4 недели; † - $p > 0,05$ при сравнении с данными 8 недель.

Таким образом, в ходе данного этапа работы удалось продемонстрировать, что ВГЭР является часто встречающейся причиной хронического фарингита, резистентного к стандартной терапии. Использование разработанных критериев высокого гастроэзофагеального рефлюкса является оправданным для определения взаимосвязи хронического фарингита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Выявлена оптимальная длительность лечения с использованием антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонного насоса, составляющая 8 недель, которая позволяет добиться положительной динамики проявлений хронического фарингита у больных, резистентных к проводимой стандартной терапии.

Материалы данного раздела работы представлены в нескольких основных публикациях [220-225].

3.7 Оценка локальной экспрессии генов, участвующих в реализации воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и её взаимосвязи с показателями моторики пищевода

В исследование оценки локальной экспрессии генов, отвечающих за воспалительный ответ слизистой оболочки пищевода, были включены 111 человек. Ввиду неполного соответствия критериям включения/исключения были исключены 23 пациента, а данные обследования 18 человек были исключены в ходе оценки качества полученного материала вследствие отсутствия полного спектра исследований, предусмотренных протоколом. Таким образом, конечному анализу были доступны результаты обследования 70 пациентов: 60 больных ГЭРБ и 10 пациентов без признаков данного заболевания, составивших контрольную группу. Схема отбора участников исследования приведена на рисунке 32.

Соотношение по полу статистически не отличалось: в группе ГЭРБ было 26 (43,3%) мужчин, в группе контроля доля мужчин составила 60%, $p > 0,05$). Средний возраст в подгруппах также достоверно не отличался: $54,6 \pm 15,6$ лет в группе ГЭРБ, и $46,2 \pm 13,0$ лет в группе контроля, $p > 0,05$. В исследование были включены представители преимущественно европеоидной расы, при этом состав групп не отличался по этому параметру: в группе ГЭРБ было 18,3% представителей азиатской расы, и 81,7% европеоидов, в группе контроля – 20% представителей азиатской расы и 80% европеоидов, $p = 0,8$. Пациенты с РЭ были моложе: $47,5 \pm 13$ лет, в сравнении с $58,2 \pm 15,8$ лет в группе НЭРБ, $P = 0,007$. Группы больных ГЭРБ с наличием эрозивного эзофагита и неэрозивной формой ГЭРБ не отличались по половому составу: относительное число женщин в группе РЭ составило 65%, в группе НЭРБ 40%, $P = 0,06$.

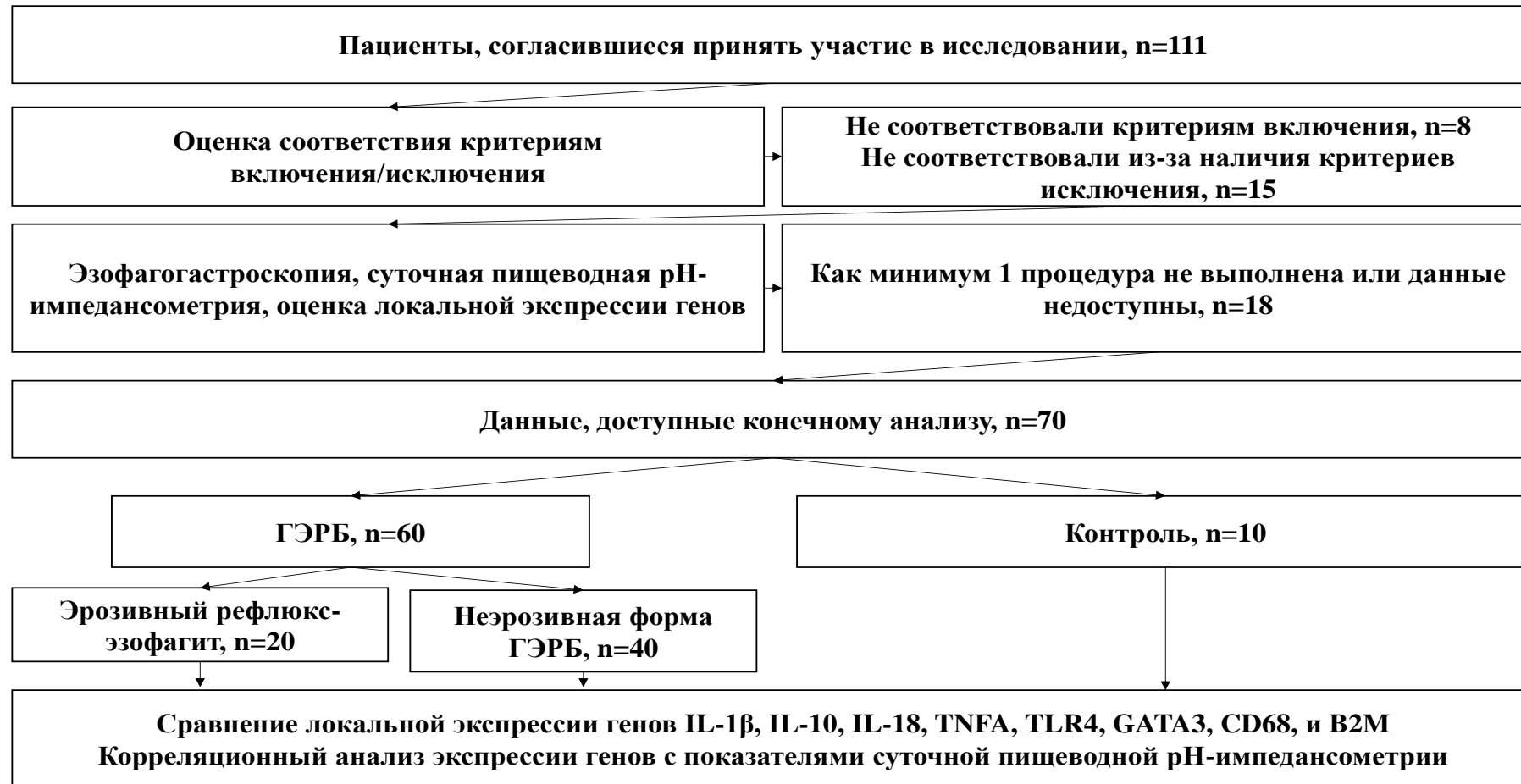


Рисунок 32. Схема набора пациентов в исследование оценки экспрессии генов, отвечающих за воспалительный ответ слизистой оболочки пищевода и её взаимосвязи с показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Примечания – ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; n – количество пациентов. IL-1 β – интерлейкин 1 β ; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; TNFA – фактор некроза опухоли альфа; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; GATA3 – транскрипционный фактор 3, связывающийся с ДНК последовательностью GATA, CD68 – кластер дифференцировки 68; B2M – бета-2 микроглобулин

Анализ данных суточной пищеводной рН-импедансометрии приведен в таблице 41.

Таблица 41. Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии у пациентов исследуемых групп.

	Контроль, N=10 Mean±SD	РЭ, N=20 Mean±SD	НЭРБ, N=40 Mean±SD	P*
Количество рефлюксов, n	25,1±13,7	75,7±27,5	59,1±30,6	0,01
Кислые рефлюксы, n	19,8±11,4	40,3±26,4	19,8±9,7	0,004
Слабокислые рефлюксы, n	3,4±2,5	25,4±22,9	27±25,1	0,97
Некислые рефлюксы, n	1,9±1,7	0,88±1,0	2,4±6,3	0,73
Высокие рефлюксы, %	8,9±8,0	46,5±21,7	38±21,4	0,28
ВЭК, %	2,3±1,6	12,1±3,7	9,1±4,8	0,001
Средние значения рН**	6,3±0,5	5,4±0,4	5,8±1,0	0,075

Примечания : * – Сравнение групп РЭ и НЭРБ; ** – на уровне нижней трети пищевода; РЭ – рефлюкс-эзофагит, НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; N – число пациентов в группе, n – абсолютное количество (показателя суточной пищеводной рН-импедансометрии); SD – стандартное отклонение; ВЭК – время экспозиции кислоты – доля времени исследования с рН менее 4 на уровне 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера; высокие рефлюксы, % – относительное число рефлюксов, достигающих верхней трети пищевода (17 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера).

У больных РЭ, как общее количество рефлюксов, так и количество кислых рефлюксов, было больше в сравнении с группой НЭРБ. Однако количество слабокислых и некислых рефлюксов, равно как и средние значения рН в нижней трети пищевода достоверно не отличались (таблица 42).

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную взаимосвязь между локальной экспрессией генов *IL-1β*, *IL-18*, *TNF-α*, *TLR4*, *CD68*, и *B2M* и временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода. Также выявлена

обратная взаимосвязь локальной экспрессии генов *IL-18*, *TNF- α* , *GATA3*, *TLR4*, и *CD68* со средними значениями рН в нижней трети пищевода (таблица 43).

Таблица 42. Результаты анализа локальной экспрессии генов в группах эрозивного эзофагита и неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

	Контроль, N=10	РЭ, N=20	НЭРБ, N=40
IL-1 β , log, Mean \pm SD	1,1 \pm 0,2 ^{B,C}	3,7 \pm 0,4	3,8 \pm 0,6
IL-10, log, Mean \pm SD	0,9 \pm 0,1	1,4 \pm 1,1	1,5 \pm 1,8
IL-18, log, Mean \pm SD	2,1 \pm 0,3 ^{B,C}	5,9 \pm 0,4	5,3 \pm 1,1 ^A
TNF- α , log, Mean \pm SD	0,2 \pm 0,1 ^{B,C}	3,2 \pm 0,4	3,1 \pm 0,9
TLR4, log, Mean \pm SD	0,9 \pm 0,2 ^{B,C}	2,6 \pm 0,7	2,5 \pm 1,2
GATA3, log, Mean \pm SD	1,9 \pm 0,2 ^B	2,9 \pm 0,9	2,2 \pm 1,0 ^A
CD68, log, Mean \pm SD	3,2 \pm 1,3 ^C	4,9 \pm 0,6	5,0 \pm 1,1
B2M, log, Mean \pm SD	4,0 \pm 1,2	5,6 \pm 0,6	5,5 \pm 1,1
ИБ	49,2 \pm 12,4 ^{B,C}	92,1 \pm 32,4	70,1 \pm 30,8 ^A

Примечания – ^A – $P < 0,05$ в сравнении с группой РЭ; ^B – $P < 0,05$ в сравнении с группой РЭ; ^C – $P < 0,05$ в сравнении с группой НЭРБ; РЭ – эрозивный рефлюкс-эзофагит; НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; N – количество обследованных в группе; SD – стандартное отклонение; IL-1 β – интерлейкин 1 β ; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; GATA3 – транскрипционный фактор 3, связывающийся с ДНК последовательностью GATA, CD68 – кластер дифференцировки 68; B2M – бета-2 микроглобулин, ИБ – индекс воспаления.

Таким образом, установлено, что локальная экспрессия генов цитокинов вовлечена в формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Впервые продемонстрирована корреляция между экспрессией генов интерлейкина-18, фактора некроза опухоли альфа, транскрипционного фактора 3, связывающегося с ДНК последовательностью GATA, толл-подобного рецептора 4, кластера дифференцировки 68 и средними значениями

кислотности в нижней трети пищевода, а также взаимосвязь экспрессии генов интерлейкина-1 β , интерлейкина 18, фактора некроза опухоли альфа, толл-подобного рецептора 4, кластера дифференцировки 68 и β -2 микроглобулина с временем экспозиции кислоты (долей времени с рН менее 4 за сутки) в нижней трети пищевода.

Результаты данного раздела работы отражены в нескольких основных публикациях [226-229].

Таблица 43. Значения корреляционных коэффициентов (R по Спирмену) при исследовании взаимосвязи между показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии и экспрессией генов, отвечающих за реализацию локального воспалительного ответа.

	Количество рефлюксов	ККР	КСР	КНР	ВГЭР	рН ср	ВЭК
IL-1 β	-0,02	0,14	-0,11	0,04	-0,03	-0,24	0,29*
IL-10	-0,15	-0,02	-0,16	0,02	0,01	-0,21	0,18
IL-18	0,01	0,06	-0,02	0,01	0,01	-0,28*	0,31*
TNFA	-0,03	0,08	-0,12	0,01	-0,12	-0,33*	0,35*
GATA3	0,04	0,15	-0,13	-0,1	0,02	-0,28*	0,34*
TLR4	-0,05	0,04	-0,15	0,06	-0,04	-0,28*	0,29*
CD68	0,01	0,05	-0,03	-0,01	-0,08	-0,39*	0,37*
B2M	0,04	0,10	-0,04	0,17	0,09	-0,26	0,34*
ИБ	0,14	0,23	0,03	-0,12	0,14	-0,17*	0,30*

Примечания – ККР – количество кислых рефлюксов; КСР – количество слабокислых рефлюксов; КНР – количество некислых рефлюксов; ВГЭР – доля рефлюксов, достигающих верхней трети пищевода; рН ср – средние значения рН на уровне нижней трети пищевода; ВЭК – время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода (средние значения доли времени с рН<4 за сутки); IL-1 β – интерлейкин 1 β ; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; GATA3 – транскрипционный фактор 3, связывающийся с ДНК последовательностью GATA, CD68 – кластер дифференцировки 68; B2M – бета-2 микроглобулин, ИБ – индекс воспаления. * – уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

3.8 Изучение взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

В исследование включено 104 больных ГЭРБ, после оценки соответствия критериям включения/исключения и полноты данных, конечному анализу были доступны результаты комплексного обследования 88 больных, в том числе 35 мужчин и 53 женщин. Схема набора участников исследования приведена на рисунке 33.

Возраст женщин был выше, чем возраст мужчин (Медиана [25%;75%]): 53,4 [37,1; 60,8] лет в сравнении с 49,3 [35,3; 60,4] лет, $p=0,024$. Доля женщин среди больных с эрозивным эзофагитом была ниже: 45,2% в сравнении с 69,6% в группе без повреждений слизистой пищевода, $p=0,025$. Группа больных с эрозивной формой ГЭРБ была моложе в сравнении с группой с неэрозивной формой заболевания (Медиана [25%;75%]: 47,1 [38,6;58,5] лет в сравнении с 54,2 [33,2; 62,5] лет соответственно, $p=0,024$. Основные характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 44.

Несмотря на отсутствие различий в средних значениях pH на уровне нижней трети пищевода, в группе с наличием эрозивного рефлюкс-эзофагита наблюдалось большее время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода и большее количество высоких рефлюксов (таблица 45). Кроме того, у них были зарегистрированы более низкие значения давления покоя, остаточного давления и интегрального давления расслабления НПС, что в целом соответствует текущим представлениям о типичных изменениях, наблюдающихся у больных ГЭРБ.

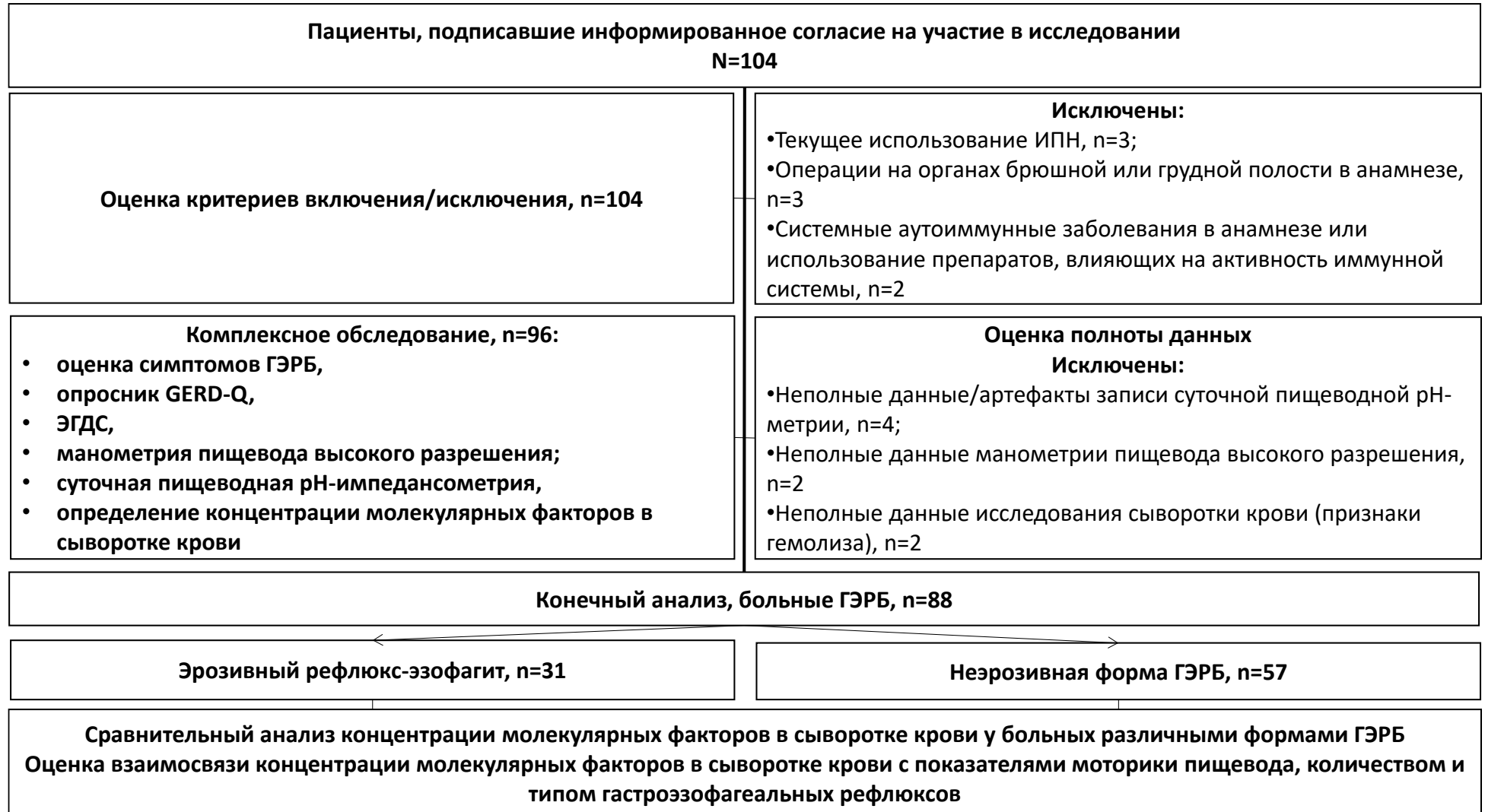


Рисунок 33. Схема отбора участников исследования.

Примечание – ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЭГДС – эзофагогастроскопия; n – количество участников исследования.

Таблица 44. Основные характеристики группы больных, принявших участие в исследовании взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

	Результаты
Количество участников исследования, n	88
Этническая принадлежность:	
Европеоиды, n (%)	66 (75%)
Азиаты, n (%)	12 (25%)
Женщины, n (%)	53 (60,2%)
Возраст, лет (Медиана [25%-75%])	49,3 [34,6-60,5]
Наличие эзофагита, n (%)	31 (35,2%)
Женщины, n (%)*	14 (45,2%)
Мужчины, n (%)*	17 (54,8%)
Стадия эзофагита*	
А, n (%)	17 (54,8%)
В, n (%)	12 (38,7%)
С, n (%)	2 (6,5%)
D, n (%)	0

Примечания – n – количество (абсолютное) участников исследования, % – относительное количество участников исследования от общего числа пациентов; * – относительное количество от количества больных с наличием эрозивного эзофагита. А, В, С, D – стадии эзофагита в соответствии с Лос-анджелесской классификацией; [25-75%] – интерквартильный размах.

Таблица 45. Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения больных, принявших участие в исследовании взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

	НЭРБ, n=57 Медиана [25%; 75%]	РЭ, n=31 Медиана [25%; 75%]	P
Показатели суточной пищеводной рН-импедансометрии			
Общее количество рефлюксов, n	45 [30;70]	52 [35; 78]	0,76
Кислые рефлюксы, n	24 [10; 41]	32 [18;53]	0,39
Слабокислые рефлюксы, n	16 [10;29]	12 [8; 22]	0,2
Высокие рефлюксы, n	10,5 [5;24]	17 [12; 26]	0,07
Высокие рефлюксы, %	25,1 [17,1; 43,3]	40 [32,8; 55,6]	0,008
Время экспозиции кислоты, минуты	48,5 [15,2; 143,1]	110,8 [7,3; 245,7]	0,04
Время экспозиции кислоты, %	4,3 [1,2; 11,6]	8,8 [5; 12]	0,02
Значения рН средние	5,5 [4,9; 5,7]	5,2 [4,9; 5,6]	0,4
Рефлюксы >5 минут, n	2 [0; 7]	5 [0; 9]	0,32
Показатели манометрии пищевода высокого разрешения			
P НПС в покое среднее, мм рт. ст.	32,5 [18; 41]	21,5 [10; 29]	0,08
P НПС в покое минимальное, мм рт. ст.	14 [8; 19]	10,5 [0; 13]	0,07
P НПС среднее при глотках, мм рт. ст.	28 [17; 32]	18 [10; 21]	0,03
P НПС минимальное, мм рт. ст.	14 [8; 19]	10,5 [0; 13]	0,047
P НПС остаточное среднее, мм рт. ст.	16 [13; 22]	10,5 [5; 13]	0,0005
% релаксации НПС	23 [13; 36]	26,5 [13; 39]	0,67
IRP, мм рт. ст.	14,7 [10,6; 18,6]	7,4 [3,9; 11,6]	0,046
CFV, см/сек	3,9 [3,4; 4,8]	4,2 [3,9; 5,1]	0,46
DCI, мм рт. ст. × сек × см	691 [415; 1140]	775 [319; 919]	0,61
DL, сек	7,5 [6,8; 8,6]	7,1 [6,6; 8,5]	0,6
Неэффективная моторика пищевода, %	31,5	35,5	0,7

Примечания – время экспозиции кислоты – время с рН менее 4 на уровне нижней трети пищевода; высокий рефлюкс – ретроградное движение болюса в пищеводе, достигающее уровня 17 см выше нижнего пищеводного сфинктера; P – давление; НПС – нижний пищеводный сфинктер, IRP - Интегральное давление расслабления; CFV – скорость фронтального сокращения, DCI – дистальный сократительный интеграл, DL – дистальная латентность.

Данные, представленные в таблице 46 свидетельствуют о том, что сывороточные концентрации исследуемых молекулярных факторов не отличались у больных НЭРБ и РЭ, что может быть связано с относительно небольшой численностью пациентов в группах. Для того, чтобы оценить взаимосвязь концентрации этих веществ с показателями моторной функции пищевода – манометрии пищевода высокого разрешения и данных суточной пищеводной рН-импедансометрии, был проведен корреляционный анализ, в котором учитывались показатели функциональных исследований без привязки к форме заболевания.

Таблица 46. Результаты исследования концентраций молекулярных факторов сыворотки крови у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

	НЭРБ, n=57 Медиана [25%; 75%]	РЭ, n=31 Медиана [25%; 75%]	P
TGF- α , пг/мл	4,9 [3,1; 6,5]	4,97 [3,47; 7,77]	0,62
IL1-RA, пг/мл	697,3 [109; 1549,9]	489,5 [109; 1641,5]	0,45
IL-1 α , пг/мл	0,04 [0,014; 0,098]	0,038 [0; 0,14]	0,49
TGF- β 2, пг/мл	198,5 [159,4; 250,0]	192,3 [168,8; 236]	0,78
Комплементарный фактор D, нг/мл	1393,4 [1154;1574,2]	1251,5 [1076,7; 1460,5]	0,13
Субстанция P, нг/мл	582,5 [437,4;793,3]	591,1 [457,1; 674,1]	0,9
СТGF, пг/мл	138,5 [104,3;177,2]	124,03 [105,8; 141,2]	0,31
Нейрокинин A, нг/мл	0,65 [0,31; 1,62]	0,68 [0,34; 1,31]	0,73
TGF- β 1, пг/мл	13742,6 [12713,4; 15050,0]	12600,9 [11616,8; 14511,5]	0,07

Примечания – n – количество пациентов в подгруппе; IL – интерлейкин, TGF – трансформирующий фактор роста, СТGF – фактор роста соединительной ткани; [25%-75%] – интерквартильный размах.

В таблице 47 приведены данные корреляционного анализа взаимосвязи между сывороточными концентрациями цитокинов, основными демографическими параметрами, наличием эзофагита и основными показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии. Аналогично, в таблице 48 представлены результаты корреляционного анализа (коэффициенты R по Спирмену) взаимосвязи между сывороточными концентрациями молекулярных факторов и некоторыми параметрами манометрии пищевода высокого разрешения.

Как видно из представленных данных, выявлена достоверная, прямая корреляционная взаимосвязь между сывороточными концентрациями субстанции P, количеством рефлюксов, регистрируемых за сутки, временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода и количеством рефлюксов длительностью более 5 минут. Кроме того, определена аналогичная зависимость для нейрокинина A в отношении количества рефлюксов длительностью более 5 минут. Последний из параметров был обратно взаимосвязан со скоростью фронтального сокращения и результатами оценки интегрального давления расслабления.

С одной стороны, учитывая отсутствие отличий по сывороточной концентрации нейрокинина A и субстанции P у больных различными формами ГЭРБ, а также ввиду отсутствия достоверной корреляционной взаимосвязи концентрации этих веществ в сыворотке крови с наличием эрозивного рефлюкс-эзофагита, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что увеличение концентраций нейрокинина A и субстанции P напрямую не связано с развитием нейrogenного воспаления и высвобождения этих веществ вследствие непосредственного воздействия кислоты на чувствительные нейроны слизистой оболочки пищевода. С другой стороны, указывает на их вовлеченность в процессы регуляции моторной функции пищевода, что требует дополнительного изучения в экспериментальных работах.

Следует отметить, что во всех случаях корреляционного анализа значения корреляционных коэффициентов R не превышали значения 0,4. Это может быть объяснено тем, что для сывороточные концентрации молекулярных факторов могут иметь определенную вариабельность значений, в том числе от объема циркулирующей крови, объема потребляемой жидкости, периода времени от забора материала до проведения анализа и условий хранения образцов. Для нивелирования этих причин прилагались все усилия, включая стандартизацию подготовки пациентов (забор крови натощак, после не менее чем 8-часового голодания, без избыточного употребления жидкости накануне исследования), условий и времени забора биологического материала, минимизацию сроков его хранения. К сожалению, в настоящей работе не было возможности учесть все возможные причины и провести дополнительный анализ исходя из расчета объема циркулирующей крови и объемов потребления жидкости, однако выявленные тенденции могут служить основой для дальнейших исследований в этом направлении.

Данные, полученные в ходе выполнения данного раздела работы, отражены в опубликованных работах [230-231].

Таблица 47. Результаты корреляционного анализа (значения коэффициента корреляции R по Спирмену) между концентрацией молекулярных факторов сыворотки крови, демографическими данными, наличием рефлюкс-эзофагита и показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

	возраст	пол	РЭ	ОКР	ККР	СКР	ВГЭР, п	ВГЭР, %	рН средн.	ВЭК, %	ВЭК, мин	ГЭР ≥5 мин
TGF-a	-0,132	-0,077	0,05	-0,027	-0,043	0,035	-0,092	-0,08	-0,298	0,071	0,049	0,036
IL1-RA	0,031	-0,109	-0,083	-0,084	-0,065	-0,061	-0,242	-0,263	-0,155	-0,08	-0,092	-0,072
IL-1α	0,104	0,031	-0,074	0,007	0,072	-0,092	-0,018	-0,008	-0,114	0,100	0,073	-0,02
TGF-β2	0,242	-0,080	-0,030	-0,012	0,115	-0,13	0,008	-0,027	-0,140	0,139	0,155	0,225
Комплементарный фактор D	0,450	-0,081	-0,165	-0,094	-0,134	-0,028	-0,066	-0,063	0,143	-0,07	-0,057	0,09
Субстанция P	0,209	0,037	-0,013	0,258	0,178	0,156	0,24	0,127	-0,089	0,250	0,252	0,353
СТGF	-0,118	-0,118	-0,110	0,034	0,048	-0,060	-0,037	-0,064	-0,177	0,015	-0,025	-0,074
Нейрокинин А	0,243	-0,017	0,037	0,192	0,066	0,153	0,241	0,161	0,051	0,137	0,159	0,275
TGF-β1	-0,115	-0,033	-0,196	-0,098	-0,156	0,146	-0,218	-0,252	-0,154	-0,151	-0,181	-0,066

Примечания – красным цветом выделены значения, корреляционных коэффициентов с достоверными значениями ($p < 0,05$); ОКР – общее количество рефлюксов; ККР – количество кислых рефлюксов; СКР – количество слабокислых рефлюксов; РЭ – эрозивный рефлюкс-эзофагит; TGF - трансформирующий фактор роста соединительной ткани; IL-интерлейкин; СТGF – фактор роста соединительной ткани; п - количество; % - относительное число от общего количества рефлюксов; ГЭР ≥ 5 мин – длительный гастроэзофагеальный рефлюкс; ВГЭР – высокий гастроэзофагеальный рефлюкс; ВЭК – время экспозиции кислоты (доля времени суток с рН менее 4); рН средн. – средние значения рН в нижней трети пищевода.

Таблица 48. Результаты корреляционного анализа (значения коэффициента корреляции R по Спирмену) между концентрацией молекулярных факторов сыворотки крови и данными манометрии пищевода высокого разрешения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

	Оценка давления в покое		Оценка давления по данным 10 глотков по 5 мл воды								
	Р ср НПС покоя	Р мин НПС покоя	Р ср НПС покоя	Р мин НПС покоя	Р ост НПС	% рассл. среднее	IRP	CFV	DCI	DL	НЭМП
TGF- α	-0,185	-0,075	-0,084	-0,049	-0,056	0,096	-0,008	-0,048	-0,110	0,214	0,015
IL1-RA	0,367	0,326	0,354	0,314	0,301	0,032	0,213	0,061	0,054	0,095	-0,122
IL-1 α	0,098	0,059	0,128	0,022	0,165	0,021	0,143	0,032	0,263	0,124	-0,232
TGF- β 2	0,258	0,168	0,251	0,197	0,164	0,162	0,229	-0,371	0,305	0,067	-0,128
Комплементарный фактор D	0,007	0,052	0,042	0,004	-0,044	-0,137	-0,164	-0,294	0,379	-0,099	-0,295
Субстанция P	0,145	-0,105	-0,128	-0,130	-0,194	-0,181	-0,210	-0,286	0,149	-0,157	-0,058
CTGF	-0,236	-0,256	-0,098	-0,135	-0,049	-0,072	-0,068	0,355	-0,163	0,138	0,082
Нейрокинин A	-0,160	-0,239	-0,239	-0,166	-0,296	-0,223	-0,321	-0,379	0,039	-0,078	0,029
TGF- β 1	-0,062	0,059	0,027	0,029	0,161	-0,082	0,080	0,356	-0,087	-0,059	0,135

Примечания - красным цветом выделены значения, корреляционных коэффициентов с достоверными значениями ($p < 0,05$); НПС – нижний пищеводный сфинктер; TGF - трансформирующий фактор роста соединительной ткани; IL-интерлейкин; CTGF – фактор роста соединительной ткани; Р ср – среднее давление; Р мин – минимальное давление; Р ост – остаточное давление; % рассл. – процент расслабления НПС; IRP - Интегральное давление расслабления; CFV – скорость фронтального сокращения, DCI – дистальный сократительный интеграл, DL – дистальная латентность; НЭМП - неэффективная моторика пищевода : состояние при нормальных значениях IRP, и значениях DCI менее 450 мм рт. ст. \times см \times сек более чем в 70% глотков или менее 100 мм рт. ст. \times см \times сек в более чем 50% глотков.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе выполнения работы выявлено, что изжога – ведущий симптом ГЭРБ – часто встречается среди лиц, обращающихся за первичной медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения России. Сведения о распространенности ГЭРБ и выделение групп, подверженных большему риску возникновения проявлений заболевания, позволяют планировать организационные, лечебные и образовательные мероприятия, направленные на уменьшение рисков возникновения этих проявлений и формирования осложнений, оптимизацию терапии и улучшение качества жизни больных [232]. Учитывая, что одним из направлений национального проекта «Здравоохранение» является развитие в России первичной медико-санитарной помощи, а проведение основных профилактических и лечебных мероприятий в соответствии с его программой предполагается на уровне первичного звена медицинской помощи, необходимы исследования, которые бы оценивали распространенность проявлений заболевания среди тех, кто обращается в амбулаторно-поликлинические учреждения [233]. Эти сведения помогут выделить целевые группы населения, для формирования перечня мер, направленных на уменьшение рисков и профилактику развития заболевания.

Данные о распространенности ГЭРБ в мире достаточно противоречивы, что может быть связано с различиями в методологии оценки, применявшейся разными авторами, а также с изменениями в определении заболевания в международных согласительных документах, опубликованных в разное время [234]. Следует отметить, что к настоящему моменту имеется существенный перевес по количеству работ, в которых приведены данные оценки распространенности симптомов заболевания среди населения стран Европы и Северной Америки; сведений об эпидемиологии ГЭРБ в странах Азии существенно меньше, а информация по этому вопросу в большинстве стран Африки и ряде регионов Южной Америки практически отсутствует [13].

При этом частота встречаемости симптомов ГЭРБ значительно варьирует в различных регионах планеты: от 2,5% в Китае, до 52,1% по данным

исследования, проведенного в Греции [235-237]. По данным систематического обзора выполненного НВ El-Serag *et al* максимальные значения распространенности ГЭРБ (в соответствии с Монреальским определением) регистрировались в Европе, в то время как в Средней Азии частота выявления ГЭРБ одна из самых низких (рисунок 34) [238].

Рядом авторов отмечено, что частота выявления симптомов ГЭРБ может отличаться в зависимости от географической широты. Например, в Швеции при опросе 3000 человек в двух провинциях средняя частота изжоги как минимум 1 раз в неделю составила 14%, в то время как в Италии частая и постоянная изжога встречалась с частотой 23,7% [239-240]. В ходе проведения настоящего исследования такой зависимости выявлено не было: в центральных и южных регионах частота выявления изжоги оказалась сопоставимой. В то же время, в тех регионах, которые располагались восточнее (Красноярск, Кемерово, Новосибирск), частота выявления симптомов ГЭРБ была меньше, по сравнению с остальными. К сожалению, данные о распространенности проявлений ГЭРБ в нашей стране немногочисленны и разнородны. Так, в разное время были проведены исследования в отдельных городах и регионах России, свидетельствующие о том, что частота встречаемости изжоги с частотой не менее одного раза в неделю составляет от 6,4% до 23,6% [241-245]. При этом минимальные значения были выявлены в регионах и этнических группах с преобладанием лиц монголоидной расы (эвенки Хакасии, Татарстан) – 6,4% и 7,2% соответственно [245-246]. Максимальные значения были получены в крупнейших городах страны – Санкт-Петербурге и Москве с распространенностью «частой» (не менее 1 раза в неделю) изжоги 22,5% и 23,6%, соответственно [232, 238].

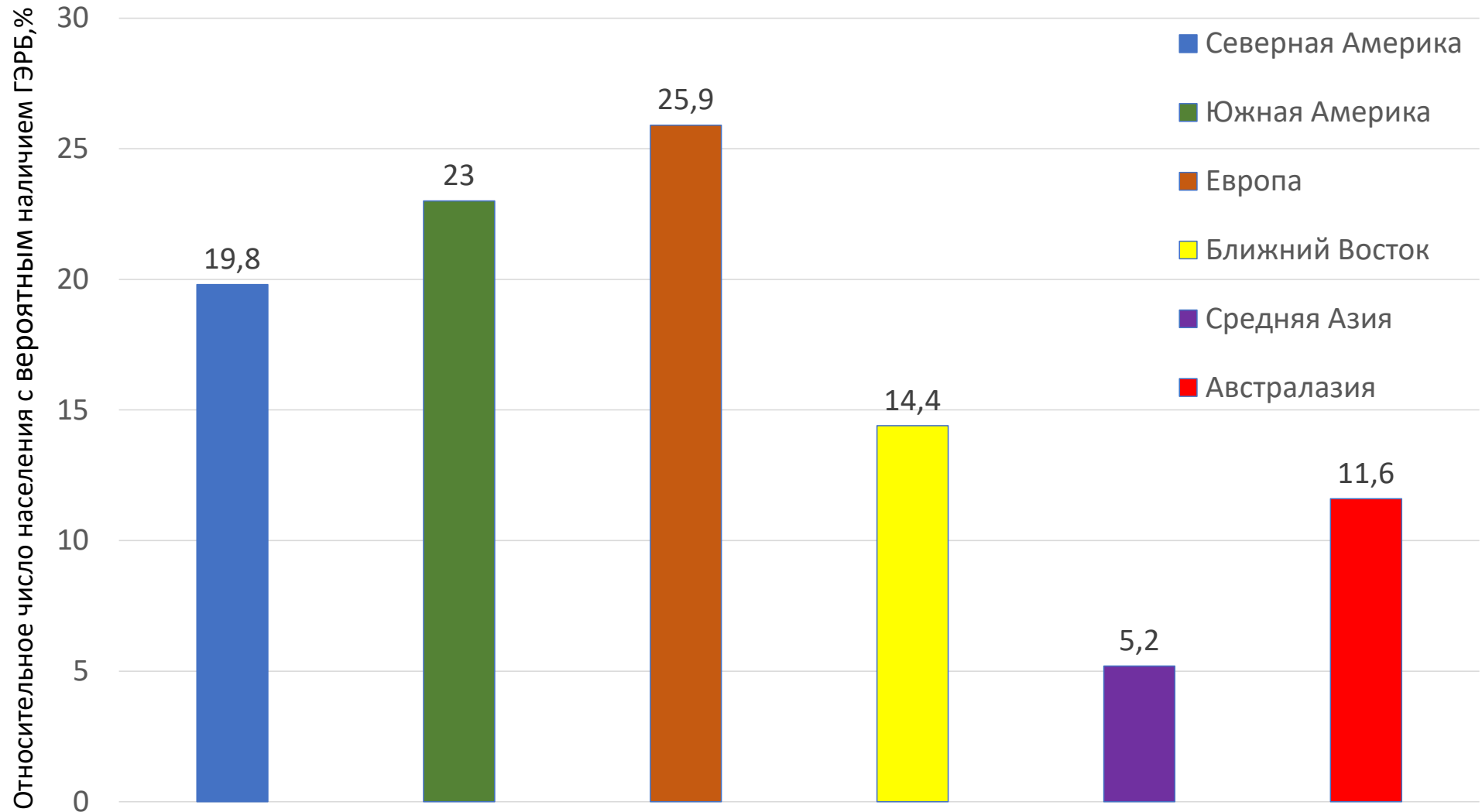


Рисунок 34. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (в соответствии с определением Монреальского соглашения) среди населения различных регионов планеты (адаптировано по [239]).

Лишь в одном из исследований (МЭГРЕ) единый протокол, основанный на вопроснике клиники Мэйо, использовался для оценки распространенности симптомов ГЭРБ сразу в нескольких городах России (Казань, Кемерово, Красноярск, Рязань, Санкт-Петербург, Саранск) [247]. Согласно его результатам, средняя распространенность «частой» изжоги составила 13,1%, с несколько меньшими значениями, выявленными в городах, расположенных восточнее (Кемерово – 11,3%, Красноярск – 11,6%).

Неоднородность распространённости изжоги как внутри нашей страны, так и в различных регионах мира сложно связать только лишь с отличиями в этническом составе: так, например, по данным систематического обзора исследований, проведенных в США, частота встречаемости симптомов у европеоидов и представителей негроидной расы была сопоставимой [83, 248-249]. С другой стороны, распространённость изжоги может существенно различаться и среди лиц одной расы. Так, по данным Rajendra S. с соавторами в Малайзии, где население представлено различными вариантами монголоидной расы, хотя бы раз в год испытывали изжогу 29,3% китайцев, 29% малайцев и 42,4% индусов (при сравнении китайцев и малайцев с индусами в обоих случаях $p < 0,001$) [250].

В ходе настоящей работы не выявлено достоверных отличий по частоте выявления изжоги среди мужчин и женщин. Опубликованные результаты свидетельствуют о том, что в Северной Америке и Европе симптомы ГЭРБ выявляются с одинаковой частотой у женщин и мужчин. В то же время, результаты мета-анализа, в котором оценивались факторы риска наличия симптомов заболевания, свидетельствуют о том, что в других регионах мира женщины испытывают симптомы заболевания чаще: в Юго-Восточной Азии относительный риск (ОР) составил 1,13 (95% ДИ от 1,02 до 1,20), на Ближнем Востоке – ОР 1,36; (95% ДИ от 1,14 до 1,63), а в Южной Америке – 1,41 (95% ДИ от 1,15 до 1,73) в сравнении с мужчинами [235].

В этой же работе продемонстрирована существенная зависимость вероятности наличия симптомов ГЭРБ от возраста респондентов: частота

выявления симптомов у лиц 50 лет и старше составляла в среднем 17,3% (95% ДИ от 13,3% до 21,7%) в сравнении с более молодыми респондентами – 14,0% (95%ДИ от 9,9% до 18,7%). Несмотря на существенную неоднородность результатов, послуживших основой этого мета-анализа (19 исследований, значения коэффициента гетерогенности данных I^2 91,5%), суммарное отношение шансов наличия симптомов ГЭРБ для лиц 50 лет и старше составило 1,32 (95%ДИ от 1,12 до 1,54) в сравнении с группой моложе 50 лет [235].

Собственные результаты частично подтверждают наличие данного тренда: частота встречаемости изжоги постепенно увеличивалась к 40 годам, с последующим снижением после 59 лет. Большая частота встречаемости изжоги у лиц старших возрастных групп может быть обусловлена ослаблением антирефлюксного барьера и уменьшением моторной функции пищевода, что создает предпосылки для обозначения данного тренда как «presbyesophagus» [251-252]. В других отечественных исследованиях получены сходные с нашими данные о распространенности симптомов ГЭРБ у лиц различных возрастных групп. Так, при обследовании населения Москвы (n=1065) пик частоты выявления изжоги приходился на возрастную группу 60-74 лет, составляя 44,4% опрошенных [253]. При этом часто и постоянно (2 и более раз в неделю) изжогу испытывали 8,6% респондентов пожилого возраста (60 лет и старше) в сравнении с 5,6% у более молодых участников опроса (18-59 лет).

В целом, данный раздел работы позволил получить новые сведения о распространенности симптомов ГЭРБ среди того контингента, с которым чаще сталкиваются специалисты первичного звена медицинской помощи. Недостаток данных о распространённости ГЭРБ, у врачей этого профиля приводит к недооценке ситуации, отсутствию настороженности в плане симптомов заболевания, к его гиподиагностике и, зачастую, к неправильной тактике ведения пациентов. На основании представленных данных возможно выделение популяционных «групп риска» в отношении развития заболевания, учитывая более высокие показатели возникновения одного из ведущих симптомов ГЭРБ –

изжоги, и, в особенности, на основании анализа её частоты появления в различных возрастных и половых группах.

Результаты этапа работы, в котором оценивалась распространенность симптомов ГЭРБ среди взрослого городского населения позволили установить, что прием пищи является наиболее частым фактором, провоцирующим возникновение симптомов заболевания. Наличие взаимосвязи с приемом пищи позволяет относить это заболевание к алиментарно-зависимым. Несмотря на наличие достаточно большого числа исследований, направленных на изучение роли отдельных пищевых продуктов в формировании симптомов, комплексной оценки взаимосвязи проявлений ГЭРБ и пищевого статуса не проводилось [114, 117, 254-256]. Существуют лишь единичные исследования, в которых оценивалось влияние модификации рациона у этих больных.

В настоящей работе впервые дана оценка отдельным компонентам пищевого статуса у пациентов с различными формами ГЭРБ: антропометрические показатели, а также оценка фактического питания (домашних рационов) больных НЭРБ и РЭ, которые сравнивались с аналогичными данными, полученными при обследовании контрольной группы, а также сопоставлялись с нормами физиологических потребностей.

В ходе исследования было показано, что ИМТ больных ГЭРБ был достоверно больше, чем в группе здоровых добровольцев, что может подтверждать гипотезу о негативном влиянии избыточной массы тела на течение болезни. Аналогичные данные были получены и другими авторами [140, 257]. Наличие ожирения по абдоминальному типу часто сопровождается увеличением внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, что приводит к увеличению риска возникновения ГЭР. При избыточной массе тела также может принимать участие нарушение моторики пищевода, что сопровождается замедлением клиренса пищевода и снижением тонуса НПС [258-259].

В ходе проведения исследования выявлено, что доля жировой массы в составе тела пациентов имеет важное значение в формировании различных форм заболевания. Среди анализируемых параметров состава тела, именно для доли

жировой массы выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы с наличием РЭ. Взаимосвязь наличия РЭ с долей тощей массы тела в его составе (вес тела без учета веса костей и жировой массы) была достоверно меньше выражена, и может быть объяснена компенсаторным увеличением других компонентов состава тела у лиц с избытком жировой массы. Отсутствие достоверной взаимосвязи наличия РЭ с массой скелетной мускулатуры может свидетельствовать о преобладании абдоминального типа ожирения у больных ГЭРБ, поскольку этот тип ожирения сопровождается меньшим компенсаторным увеличением доли мышечной массы в составе тела [260-261]. Полученные результаты не соответствуют данным, полученным в корейской популяции, в соответствии с которыми большая доля мышечной массы в составе тела сопровождалась более высокими рисками эзофагита [126]. Это может быть обусловлено несколькими причинами, например, этническим составом исследуемых популяций. Методология оценки состава тела, включая биоэлектрический импедансный анализ строится на нескольких допущениях, включая постоянство пропорций тела, гидратации, и однородность плотности безжировой массы тела [262]. Референсные значения были получены преимущественно на основании обследования европеоидной популяции, в связи с чем их использование для анализа состава тела у азиатов может сопровождаться технической ошибкой измерений [263]. Сложнее объяснить наличие взаимосвязи частоты возникновения и интенсивности изжоги с процентным соотношением массы скелетной мускулатуры в составе тела. Возможно, у части пациентов изжога возникала во время занятий спортом, и увеличение у них выраженности мышечной массы могла сказаться на результатах.

Увеличение количества жировой массы в составе тела обусловлено нарушением баланса процессов аккумуляции и мобилизации жира в сторону первых. При положительном балансе, ведущую роль в накоплении липидов в жировой ткани играют пищевые факторы, в том числе избыточное потребление жиров, а также углеводов и алкоголя [264-265]. В ходе исследования было

показано, что потребление как раз этих пищевых факторов больными ГЭРБ было существенно выше по сравнению с контрольной группой. Более того, потребление жиров тесно коррелировало с наличием заболевания, количеством ГЭР и временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, оказывало негативное влияние на показатели давления покоя НПС и повышало вероятность выявления неэффективной моторики пищевода. Потребление жиров животного происхождения, очевидно, является причиной наличия подобной взаимосвязи и с уровнем потребления белка. Несмотря на то, что углеводы играют роль донаторов энергии и могут обеспечивать процессы липогенеза, в ходе исследования получены неоднозначные результаты об их роли в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. С одной стороны, их потребление в целом по группе ГЭРБ было выше по сравнению с контролем, однако достоверных отличий по уровню потребления между больными с наличием рефлюкс-эзофагита и группой контроля выявлено не было. По-видимому, это связано с существенной неоднородностью углеводов по своей структуре и как группы нутриентов.

Общее потребление углеводов было существенно выше в группе больных неэрозивной формой ГЭРБ. В то же время, привычное потребление моно- и дисахаридов больными РЭ было меньше, как в сравнении с группой НЭРБ, так и с контролем. Вероятно, это сказалось на наличии отрицательной корреляционной взаимосвязи между потреблением моно- и дисахаридов и наличием рефлюкс-эзофагита. Однако не было выявлено достоверных взаимосвязей между потреблением этой группы нутриентов и показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения, и, соответственно, модификация этого параметра рациона не может быть заложена в основу коррекции рационов у этих больных.

Потребление алкоголя традиционно считается неблагоприятным фактором в отношении проявлений ГЭРБ в связи с возможностью расслабления гладкой мускулатуры НПС, а также кислой средой некоторых алкогольных напитков [266]. Дополнительным повреждающим фактором в отношении слизистой

оболочки пищевода может служить содержание углекислого газа в потребляемой алкогольной продукции (игристые вина, пиво) за счет растяжения стенок желудка при высвобождении газа и увеличения риска рефлюкса [267]. При проведении исследования оказалось, что во всех группах среднее потребление алкоголя было довольно низким (1,2 г/сут), что существенно ниже уровней «безопасного потребления» [266-270]. В то же время, у больных НЭРБ среднее потребление алкоголя оказалось выше, чем в группах РЭ и контроля. Интересно, что аналогичные данные получены и при проведении мета-анализа результатов 26 кросс-секционных исследований: относительный риск наличия неэрозивной формы ГЭРБ при систематическом употреблении алкоголя составлял 1,78 (95%ДИ, 1,56-2,03), в то время как для рефлюкс-эзофагита он составил 1,15 (95%ДИ, 1,04-1,28) [271]. В ходе настоящей работы не удалось выявить взаимосвязи между потреблением алкоголя и параметрами моторики пищевода по данным манометрии высокого разрешения. Вероятно, это связано с тем, что влияние алкоголя более краткосрочное, и поэтому не сказывается на результаты оценки моторики пищевода, поскольку в ходе исследования между последним приемом алкоголя и проведением манометрии пищевода проходило как минимум 2 суток. Хотя в настоящей работе и не было выявлено зависимости между потреблением алкоголя и уровнями экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, удалось определить наличие прямой взаимосвязи с общим количеством рефлюксов и их субтипов – слабокислых и высоких, что может подтверждать неблагоприятное действие данного алиментарного фактора на развитие проявлений ГЭРБ.

Единственным фактором питания, который имел обратную зависимость с количеством ГЭР, выявлением неэффективной моторики пищевода, и в целом мог расцениваться как «защитный» в отношении наличия ГЭРБ и выявления рефлюкс-эзофагита, оказался уровень потребления пищевых волокон. Действительно, пищевые волокна обладают сорбционными свойствами и способны связывать ряд продуктов, например оксид азота, содержащийся в пище, или желчные кислоты, тем самым снижая вероятность расслабления

нижнего пищеводного сфинктера и уменьшая повреждение слизистой оболочки пищевода. Недостаток ПВ снижает скорость транзита содержимого желудка, приводит к росту внутрижелудочного давления и увеличению риска ГЭР. Выявленные в ходе исследования обратные корреляционные зависимости между количеством потребляемых пищевых волокон, наличием ГЭРБ, рефлюкс-эзофагита, а также количеством гастроэзофагеальных рефлюксов и показателями манометрии пищевода высокого разрешения послужили основой для обоснования коррекции рационов в ходе интервенционных исследований.

Следует отметить, что сведения о влиянии уровней потребления отдельных нутриентов на факторы патогенеза ГЭРБ (количество рефлюксов, время экспозиции кислоты, давление покоя нижнего пищеводного сфинктера) получены впервые и позволяют подтвердить, что алиментарные факторы играют ведущую роль в формировании проявлений этого заболевания. При этом избыточное потребление жиров и недостаток потребления пищевых волокон являются универсальными факторами, принимающими участие в развитии как неэрозивной формы ГЭРБ, так и рефлюкс-эзофагита. В то же время, выявленные отличия в потреблении алкоголя, моно- и дисахаридов, по-видимому, свидетельствуют о том, что вклад различных алиментарных факторов в патогенез отдельных форм заболевания отличается, что следует учитывать в подготовке рекомендаций по диетотерапии этих больных.

В ходе работы впервые показано, что приверженность индивидуализированным рационам, разработанным с учетом определения потребностей пациента (на основании данных антропометрии, фактического питания и исследования основного обмена) является фактором, позволяющим повысить эффективность терапии больных антисекреторными средствами с точки зрения купирования симптомов и заживления эрозивного эзофагита.

Помимо анализа влияния отдельных нутриентов на патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в настоящей работе впервые была выполнена оценка влияния структуры питания на её течение. Необходимость использования дополнительного подхода обусловлена тем, что анализ,

базирующийся лишь на результатах потребления отдельных нутриентов не позволяет в полной мере отразить влияние диеты на течение болезни. Действительно, рацион питания представляет собой сложную комбинацию привычно потребляемых продуктов, которые в совокупности могут оказывают синергетическое воздействие на здоровье [190]. Считается, что большинство заболеваний вызвано не переизбытком или дефицитом отдельных питательных веществ, а общим режимом питания, частотой потребления и совокупным составом продуктов, входящих в рацион [272-273].

Несмотря на то, что существует множество указаний о взаимосвязи факторов питания и частоты выявления симптомов ГЭРБ, данные о структуре питания при этом заболевании изучены недостаточно, имеются лишь отдельные публикации, посвященные этому вопросу. В настоящей работе использовалось сравнение частоты потребления продуктов на основе анализа “индекса здорового питания”, что является современным и общепринятым подходом к оценке рациона, методология которого подробно описана в ряде работ [169-170, 192]. Полученные данные свидетельствуют о том, что анализ структуры рациона даёт более разнообразную информацию, чем стандартные подходы, базирующиеся лишь на анализе потребления отдельных нутриентов.

Например, в ходе исследования выявлено, что больные ГЭРБ потребляют большее количество жира, чем представители контрольной группы. Это не является удивительным, поскольку подобные данные были получены ранее и другими исследователями [274-275]. Вероятно, преимущественно с этим фактором связано и то, что энергетическая ценность рациона у больных ГЭРБ была больше в сравнении с контрольной группой. Методический подход, использованный в настоящей работе, позволяет понять, потребление каких продуктов вносит больший вклад в потребление жиров и увеличение энергетической ценности рациона. Это является важным, поскольку в целом потребление жиров в популяции растет, и даже потребление их в контрольной группе превышало рекомендуемый уровень. Выявление тех продуктов, которые обуславливают большее потребление жиров больными ГЭРБ позволит более

рационально модифицировать их рацион. Полученные данные свидетельствуют о том, что в спектре продуктов – источников жиров, больные ГЭРБ потребляли больше растительных масел и майонеза. В то же время те продукты, которые обычно не рекомендуются для питания больными этим заболеванием (например, сливочное масло), потреблялись ими в меньшем количестве, чем в группе контроля. Учитывая пилотный характер исследования, невозможно быть полностью уверенным в том, что выявленные отличия не связаны с тем, что больные ГЭРБ избегали употребления других жировых продуктов, которые вызывали у них симптомы. Соответственно, полученные результаты требуют уточнения в специально спланированных исследованиях.

Другой важной особенностью структуры потребления пищевых продуктов, выявленной у больных ГЭРБ, является то, что эта группа потребляет меньшее количество практически всех видов овощей по сравнению с контролем. Действительно, овощи могут являться основным источником пищевых волокон (ПВ), роль которых в патогенезе ГЭРБ в настоящее время широко обсуждается и была отмечена ранее [216]. Однако в отношении потребления больными ГЭРБ овощей и фруктов данные противоречивы. Так, в работе M. Saberi-Firoozi и соавт. был сделан вывод о протективном действии и фруктов, и овощей в отношении симптомов ГЭРБ [275]. Однако M. Noson и соавт. на основании данных популяционного исследования ($n=7124$), сделали вывод о том, что частое употребление фруктов снижает выраженность симптоматики заболевания, в то время как потребление овощей не оказывает подобного эффекта [276]. К тем же выводам о пользе фруктов и отсутствия эффекта от овощей пришли и S. Kumar и соавт. [277]. Напротив, существуют эпидемиологические данные о более высокой распространенности симптомов ГЭРБ у тех, кто чаще употребляет фрукты и овощи [278]. Вероятно, противоречивость данных объясняется тем, что разные ПВ оказывают различный эффект на моторику пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. Часть из них могут оказывать негативное действие за счет ферментации микрофлорой кишечника и воздействия образующихся при этом метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот) на тонус нижнего

пищеводного сфинктера [146, 279]. Кроме того, присущая ряду ПВ способность обуславливать повышенное газообразование может приводить к увеличению внутрибрюшного давления и потенцированию ГЭР [280].

Использование индексов питания в целом и индекса здорового питания в частности может быть связано с ограничениями исследований, на которых они основаны. Эти исследования не всегда соответствуют высоким стандартам и ограничены современными представлениями о взаимосвязи между заболеванием и диетой, что может быть чревато неопределенностью в выборе отдельных компонентов оценки и субъективностью при определении пороговых значений нормы [281]. С другой стороны, апостериорные исследования диетических паттернов иногда критикуются за интуитивность группировки паттерна и ошибки сбора данных [190, 282]. Однако Национальный институт здравоохранения США определяет изучение особенностей питания отдельных лиц, различных групп пациентов и сообществ в качестве одной из ключевых целей Стратегического плана исследований в области питания на 2020-2030 годы [283]. В отсутствие крупномасштабных исследований особенностей питания у больных ГЭРБ, настоящая работа является одной из первых, которая предоставляет информацию по этому конкретному вопросу. Полученные результаты позволяют полагать, что анализ структуры питания больных ГЭРБ помогает не только лучше понять взаимосвязь между диетой и заболеванием, но и обеспечить рациональный подход к модификации рациона питания.

Учитывая полученные данные о недостатке потребления пищевых волокон больными ГЭРБ и теоретические предпосылки их благоприятного воздействия на моторику пищевода, в ходе выполнения работы спланировано и осуществлено интервенционное исследование, направленное на оценку влияния этого фактора на клиническую картину и показатели моторики пищевода у больных неэрозивной формой заболевания. Было продемонстрировано достоверное уменьшение частоты возникновения изжоги и количества баллов по вопроснику GERD-Q при использовании псилиума 15 г/сутки, без назначения антисекреторных средств. Применявшиеся в ходе исследования дозы псилиума

позволили приблизить количество потребляемых за сутки пищевых волокон практически до нормы физиологических потребностей, составляющей 20 г/сутки, при этом другие параметры фактического питания не изменялись. Такой подход позволил нивелировать возможное влияние других факторов (изменение энергетической ценности рациона, потребления жира и пр.). Благоприятный профиль безопасности и продемонстрированные эффекты использования пищевых волокон позволяют обоснованно использовать их в диетотерапии больных ГЭРБ.

В настоящем исследовании продемонстрировано, что у больных различными формами ГЭРБ (РЭ, НЭРБ) количество регистрируемых гастроэзофагеальных рефлюксов и время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода существенно отличаются, хотя средние значения рН в нижней трети пищевода за сутки находятся на сопоставимых уровнях. Это может свидетельствовать о том, что, по-видимому, для разных форм ГЭРБ необходимо использовать различные критерии «патологического» гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, до настоящего времени практически отсутствуют пороговые критерии характеристик гастроэзофагеального рефлюкса, которые могли бы быть использованы для дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ от сопутствующих заболеваний, не связанных с основным патогенетическим фактором – ГЭР. Расположение датчика рН-зонда на уровне верхней трети пищевода могло бы позволить определить наличие ВГЭР, однако среди экспертов по диагностике ГЭРБ нет согласия ни в отношении уровня установки чувствительного элемента рН-зонда, ни в отношении критериев «патологического» высокого рефлюкса. Например, результаты мета-анализа 16 исследований, в которых оценивались различия в показателях суточной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода у больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-ларингита и у практически здоровых лиц свидетельствуют, что количество эпизодов высокого рефлюкса (оцениваемого как снижение рН в верхней трети пищевода ниже 4), а также уровни закисления в этих группах существенно отличаются [284]. Наличие ВГЭР отмечалось у 271

из 529 (51,2%) больных с наличием хронического ларингита, но, в то же время, и у 79 из 264 (29,9%) включенных в исследования практически здоровых лиц, $p < 0,001$.

В настоящей работе впервые определены характеристики ВГЭР, регистрируемого при помощи суточной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода, при которых было бы возможно с высокой вероятностью установить взаимосвязь проявлений со стороны ЛОР органов с ГЭРБ. Выбор ЛОР проявлений ГЭРБ не был случаен – в их развитии большее значение приобретает непосредственное воздействие кислоты на слизистую оболочку, в то время как, например, в случаях рефлюкс-ассоциированной астмы или кашля также включаются и рефлекторные механизмы [284-290]. В ходе работы мы направленно старались исключить инфекционные, токсические, аллергические и другие факторы, которые могли быть причиной выявляемой патологии ЛОР органов с целью увеличить вероятность обусловленности их ГЭРБ. Поэтому тот факт, что у участников исследования с подтвержденным наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у которых была выявлена патология ЛОР органов, признаки ВГЭР были выявлены в 76,3% случаев, не является неожиданным. Кроме того, между группами пациентов с наличием патологии ЛОР органов и без неё существовали достоверные отличия по показателям суточного мониторинга рН в верхней трети пищевода. Таким образом, даже при использовании выбранных нами за основу характеристик ВГЭР (хотя бы один эпизод снижения рН ниже 4 на уровне верхней трети пищевода длительностью более 20 секунд за сутки) позволяет выявить взаимосвязь патологии ЛОР органов с ГЭРБ у более чем $\frac{3}{4}$ обследуемых. Повысить точность диагностики могут иные пороговые значения показателей мониторинга рН в верхней трети пищевода, при которых ВГЭР должен быть расценен как патологический. Так, увеличение порога по количеству зарегистрированных высоких рефлюксов до 2 за сутки позволяет повысить специфичность исследования на 12,5%. Аналогичный эффект (прирост диагностической

специфичности на 12,5%) дает увеличение порога по длительности снижения рН менее 4 за сутки до 25-35 секунд.

Важным аспектом, выявленным в ходе настоящей работы, является то, что пороговые значения уровней закисления в верхней трети пищевода лежат в области слабокислых значений водородного показателя – 6,3-6,4. С одной стороны, этот факт требует более внимательного отношения при проведении анализа данных суточного мониторинга рН на уровне верхней трети пищевода, поскольку в соответствии с полученными данными, слизистая оболочка ЛОР органов и дыхательных путей может повреждаться уже при наличии слабокислого рефлюкса. С другой – указывает на то, что пациентам с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ для достижения эффекта от лечения требуются действенные меры по уменьшению частоты возникновения рефлюксов или более мощное подавление желудочной секреции. Действительно, можно предположить, что при сохраняющейся минимальной кислотопродукции, ГЭР будет сохранять свои повреждающие свойства, учитывая, что для развития повреждения нет необходимости достижения резко кислых значений рН. Возможно, это является одной из причин недостаточного эффекта лечения пациентов с наличием внепищеводных проявлений ГЭРБ стандартными дозами омепразола, полученных в ряде предыдущих исследований [285-291]. Интересно, что авторы одной из ранее опубликованных работ добились клинического улучшения и заживления повреждений слизистой гортани у всех 7 пациентов, не отвечавших на лечение стандартными дозами омепразола после увеличения дозы или проведения антирефлюксной операции [286].

Обращает на себя внимание тот факт, что даже при использовании рассчитанных в ходе исследования оптимальных по соотношению «чувствительность/специфичность» пороговых критериев количества ВГЭР, уровней закисления верхней трети пищевода и длительности снижения рН<4 в течение суток, которые бы позволили установить взаимосвязь сочетанной патологии с ГЭРБ, максимальные значения чувствительности этих показателей суточной рН-метрии не превышают 80%. Не исключено, что причиной могло

быть относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, а также структура сопутствующей патологии у наших больных. В частности, в патогенезе различных заболеваний ЛОР органов значимость ВГЭР может быть различной [292]. По мнению большинства авторов, гастроэзофагеальный рефлюкс редко является единственной причиной, приводящей к развитию повреждению слизистой оболочки ЛОР органов у конкретного больного [293]. Дополнительный вклад могут вносить как внутренние (локальный иммунный ответ слизистой оболочки верхних дыхательных путей, продукция слизи и т.д.), так и внешние факторы (наличие вредных привычек, контакт с пылью, нахождение в условиях низкой влажности, воздействие химических веществ и др.). В то же время, не исключено влияние и свойств самого метода диагностики рефлюкса, использованной в этих исследованиях. Довольно низкие уровни чувствительности и специфичности рН-метрии ранее отмечались и другими авторами. Считается, что чувствительность метода в обнаружении эпизодов одиночных рефлюксов составляет от 84 до 96% [50, 294-295]. Она зависит от используемого для записи исследования типа датчика рН-зонда (монополярный – с внешним электродом сравнения, или биполярный – не требующий внешнего электрода сравнения), а также материала, из которого изготовлен датчик (стеклянный, сурьмяный) [296]. Кроме того, на чувствительность метода может влиять и частота регистрации рефлюксов в ходе исследования – в случае, если она составляет менее 1 Гц мониторинга рН в определении эпизодов рефлюксов падает пропорционально используемой частоте [297]. В свою очередь, это может сказываться на воспроизводимости метода. Так, по данным MF Vaezi с соавторами было показано, что воспроизводимость 24-часовой рН-метрии в отношении определения дистального и проксимального кислого гастроэзофагеального рефлюкса (наличие эпизода снижения рН менее 4) при проведении повторных исследований составляет 75% и 50%, соответственно [288]. В указанном исследовании принимали участие пациенты с классической формой ГЭРБ (наличие изжоги, отрыжки кислым, у которых были признаки эзофагита по

данным ЭГДС). Этим пациентам проводилось суточное мониторирование рН в пищеводе, и у тех из них, у кого был выявлен патологический ГЭР, исследование было повторено через неделю. Оказалось, что при повторном исследовании наличие диагностических характеристик, позволяющих подтвердить ГЭРБ, выявлено лишь у 75% тех, у кого они были выявлены при первом проведении процедуры. Аналогично, у 50% пациентов с наличием отклонений от нормы в верхней части пищевода, по данным первой суточной рН-метрии, через неделю таких изменений выявлено не было.

В уже упоминавшемся ранее мета-анализе работ, посвященных выявлению высокого гастроэзофагеального рефлюкса [284] отмечалось, что могут наблюдаться различия по количеству регистрируемых ВГЭР при различном уровне расположения рН датчика. Так, в тех работах, в которых чувствительный элемент зонда располагался на уровне верхнего пищеводного сфинктера регистрировалось большее количество рефлюксов (у 50-60% больных) [293, 298], чем в тех случаях, когда датчик устанавливался на 1,5 – 2 см выше его верхней границы (10-30%) [299-300]. Данные находки могут свидетельствовать о том, что в развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ, помимо наличия патологического ГЭР в нижней трети пищевода, существенную роль могут играть нарушения моторики верхнего пищеводного сфинктера. При выполнении данного раздела настоящей работы, возможность точно позиционировать верхний пищеводный сфинктер отсутствовала, что, в свою очередь, также могло сказаться на чувствительности метода. Вероятно, повысить точность диагностики взаимосвязи сочетанной патологии с ГЭРБ может использование новых методов исследования пищевода, таких, как, например, комбинированное суточное мониторирование рН и импеданса, рН-манометрии, однако данных по их использованию по настоящее время недостаточно.

В ходе отдельного этапа работы оценен вклад высокого гастроэзофагеального рефлюкса в развитие различных форм хронического фарингита, резистентного к стандартной терапии. Выявлено, что ВГЭР значительно чаще встречается у больных гипертрофической формой

хронического фарингита. В ходе этого этапа работы подтверждена возможность использования разработанных критериев для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ со стороны заболеваний глотки. На основании изучения эффективности лечения больных хроническим фарингитом, резистентным к стандартной терапии и у которых выявляется ВГЭР, установлено, что оптимальная длительность лечения таких больных ингибиторами протонного насоса должна составлять не менее 8 недель.

Как было отмечено ранее, средние значения рН в нижней трети пищевода у больных различными формами ГЭРБ находятся на сопоставимых уровнях. Уровни экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, а также количество ГЭР значительно варьируют у больных ГЭРБ с наличием или отсутствием эзофагита. По данным собственных результатов, а также в соответствии с опубликованными данными других исследователей, время экспозиции кислоты у больных ГЭРБ с наличием эзофагита и с неэрозивной формой заболевания в значительной степени совпадает. Очевидно, что среди факторов, определяющих развитие рефлюкс-эзофагита, значимость фактора кислотного-пептического воздействия на слизистую оболочку пищевода хотя и является ведущей, но не всегда играет определяющую роль. В ходе выполнения работы проведено пилотное исследование, направленное на изучение молекулярно-генетических факторов в патогенезе заболевания.

Так, в ходе исследования локальной экспрессии генов, ответственных за регуляцию воспалительного ответа в слизистой оболочке пищевода у больных различными формами ГЭРБ, впервые удалось установить наличие различий в уровне экспрессии по сравнению с контрольной группой, а также наличие корреляционной зависимости показателей локальной экспрессии генов с результатами суточной пищеводной рН-импедансометрии, прежде всего, со временем экспозиции кислоты. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что генетические особенности играют важную роль в формировании различных форм заболевания. Очевидно, образование повреждений слизистой оболочки пищевода обусловлено не столько самими физико-химическими свойствами

рефлюксата, сколько различными уровнями активации экспрессии генов, отвечающих за локальное воспаление. Последние могут зависеть от выраженности воздействия агрессивного фактора, что подтверждается данными корреляционного анализа. С другой стороны, уровень экспрессии генов, отвечающих за локальный воспалительный ответ, может быть генетически детерминирован. В свою очередь, это могло бы являться объяснением тех фактов, что при одном и том же уровне закисления пищевода у части больных слизистая оболочка остается интактной, а у другой – формируются повреждения различной выраженности. Следует отметить, что сила выявленных взаимосвязей не является высокой, что может быть объяснено тем, что реализация воспалительного ответа, скорее всего, зависит от совокупной активации экспрессии нескольких генов, что, очевидно, нуждается в дальнейшем исследовании.

Выявленные отличия в цитокиновом профиле больных различными формами ГЭРБ частично согласуются с данными, полученными в других исследованиях. В части из них оценивались данные системной воспалительной реакции на основании концентрации цитокинов в сыворотке крови [301]. Однако подобный подход не исключает рисков ошибок, связанных с наличием воспалительных процессов в других органах и тканях. В других работах исследовался иной профиль цитокинов, например интерлейкина 8, интерлейкина 4 и интерферона гамма. Оказалось, что их концентрации при наличии рефлюкс-эзофагита выше, чем у больных неэрозивной формой ГЭРБ, что также подтверждает возможность участия этих молекулярных факторов в формировании эрозий и язв слизистой оболочки пищевода [302-304]. Однако различия в экспрессии генов, в том числе интерлейкина 10 (IL-10), интерлейкина 18 (IL-18), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), транскрипционного фактора GATA3 (GATA3), кластера дифференцировки 68 (CD68) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ранее не изучались и данная информация была получена впервые.

В доступной литературе не выявлено работ, в которых бы проводился корреляционный анализ выраженности экспрессии генов, принимающих участие в реализации локального воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода с показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии. В единственном выявленном нами исследовании с похожим дизайном, в котором оценивалась относительная экспрессия генов провоспалительных цитокинов (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNFA) в биоптатах слизистой оболочки у больных ГЭРБ и представителей контрольной группы, было показано, что избыточное закисление нижней трети пищевода (время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода за сутки более 4,2%) сопровождалось достоверно более высоким уровнем экспрессии генов IL-1B, IL-6 и TNFA [305]. Однако в указанной работе использовалась только рН-метрия, что уменьшает точность выявления рефлюксов из-за отсутствия данных импедансометрии. Кроме того, использовавшиеся авторами критерии патологического гастроэзофагеального рефлюкса (время экспозиции кислоты в пищеводе) отличались от тех значений, которые рекомендуется использовать в соответствии с критериями Порто-2017 г.) и Лионским консенсусом. Результаты цитируемой выше работы были получены практически в одно и то же время с нашими, и были опубликованы с разницей менее одного года. Данные, полученные в ходе выполнения настоящей диссертационной работы частично подтверждают и существенно дополняют таковые, полученные зарубежными коллегами: корреляционный анализ не выявил взаимосвязи экспрессии гена IL-10 с временем экспозиции кислоты, подтверждена прямая взаимосвязь ВЭК с экспрессией генов IL-1B и TNFA, получены новые данные о наличии прямой зависимости ВЭК с экспрессией генов GATA3, TLR4, CD68 и интегрального показателя локальной воспалительной реакции (индекс воспаления). Обратная взаимосвязь экспрессии генов IL-18, TNFA, GATA3, TLR4, CD68 и ИВ в слизистой оболочке пищевода у больных ГЭРБ со средними значениями рН в нижней трети пищевода продемонстрирована в ходе настоящей работы впервые. Эти результаты могут быть важны как с научной, так и с практической точки зрения. Действительно,

формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достаточно сложно объяснить лишь различиями в выраженности и агрессивности воздействия кислотно-пептической атаки на слизистую оболочку пищевода [306]. Средние значения рН в нижней трети пищевода в группах больных ГЭРБ достоверно не отличались. Повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов обуславливает более высокие локальные концентрации самих цитокинов и запускает последующий каскад соответствующих реакций, повреждающих целостность слизистой. Например, было показано, что IL-1 β может влиять на полиморфноядерные лейкоциты активируя их активность, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз, продукцию свободных форм кислорода [307-308]. Интерлейкин 18 может повышать цитотоксичность Т-клеток и натуральных киллеров, а также стимулирует продукцию других цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и IL-1 β , а также ответственен за повышение продукции интерферона-гамма [309]. Кластер дифференцировки 68 (CD68) играет важную роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, позволяя им прикрепляться в определённом участке ткани [310]. В целом, воздействие этих факторов может приводить к формированию повреждения тканей слизистой оболочки в виде эрозий и язв. Фактор некроза опухоли альфа является одним из основных провоспалительных цитокинов, стимулирует апоптоз, обеспечивает повышенную продукцию белков острой фазы воспаления, является хемоаттрактантом макрофагов и клеток Лангерганса, стимулятором ангиогенеза, потенциальным активатором моноцитов, а также фагоцитоза и продукции свободных радикалов [100, 311]. В совокупности с IL-10 и GATA3, TNFA может оказывать стимулирующее влияние на секрецию IgE и миграцию эозинофилов, что особенно интересно с точки зрения дифференциальной диагностики [312]. Действительно, ряд пациентов с эозинофильным эзофагитом хорошо отвечают на лечение ингибиторами протонного насоса [313-316]. Учитывая полученные в ходе исследования данные, этот эффект можно объяснить развитием эозинофильного воспаления пищевода в ответ на избыточную экспрессию указанных цитокинов

вследствие гастроэзофагеального рефлюкса. В случае подтверждения результатов, это позволит рассматривать эозинофильный эзофагит как одно из проявлений ГЭРБ, по крайней мере у части больных. С другой стороны, полученные результаты могут быть использованы для обоснования использования биологической терапии у больных с рефрактерным течением ГЭРБ, для достижения ремиссии в тех случаях, когда использование ИПН не приводит к заживлению эзофагита [317-318].

При изучении молекулярных факторов выявлено, что у больных рефлюкс-эзофагитом и неэрозивной формой ГЭРБ сывороточные концентрации молекулярных факторов, таких как интерлейкин 1α , TGF- β 1, TGF- β 2, фактор роста соединительной ткани, комплементарный фактор D, нейрокинин A и субстанция P не отличаются. Однако при проведении корреляционного анализа оказалось, что субстанция P является единственным молекулярным фактором, концентрация которого была взаимосвязана с основным параметром суточной пищеводной рН-импедансометрии, определяющим наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (время экспозиции кислоты). Частично эти данные согласуются с экспериментальными работами. Так, при орошении кислотой пищевода кошек, было выявлено рефлекторное увеличение тонуса нижнего пищевого сфинктера. Участие рефлекторных механизмов доказывалось тем, что такая реакция не наблюдалась при введении тетродотоксина. В то же время, реакция НПС восстанавливалась при введении субстанции P, что позволило авторам исследования сделать вывод, что увеличение тонуса происходит рефлекторно, с участием этого молекулярного фактора как нейротрансмиттера [319]. При этом субстанция P может являться и гуморальным звеном, ответственным за развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ. Так, при введении однонормального раствора соляной кислоты в пищевод морских свинок, у них развивалось высвобождение в межклеточное пространство плазмы из сосудов трахеи и бронхов [320]. Эта реакция подавлялась при введении антагониста субстанции P и нейрокинина (FK888), и была ослаблена у животных, подвергнутых ваготомии. Эти результаты могут

свидетельствовать о том, что субстанция Р участвует в дополнительном, нейрогуморальном, ответе при развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ.

К сожалению, данные этих экспериментальных работ пока не были подтверждены результатами клинических исследований. Однако O.Sacco *et al*, удалось установить, что у детей с трудно поддающимися лечению симптомами кашля и одышки, у которых по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии выявлен патологический ГЭР, были выявлены признаки нейтрофильного альвеолита [321]. При этом количество эпителиальных клеток и концентрация субстанции Р в альвеолярном лаваже детей со слабокислыми ГЭР были больше, чем в случае наличия кислых рефлюксов. Это позволило авторам сделать вывод о том, что механизм развития пульмонологических проявлений опосредуется этим медиатором, и что трудность достижения эффекта от антисекреторной терапии может быть обусловлена тем, что при слабокислом рефлюксе его эффект, как минимум, сохраняется. Несмотря на недостатки цитируемого исследования (непонятно, как выделены группы, учитывая, что у одного и того же больного обычно присутствуют несколько типов рефлюксов – как кислых, так и слабокислых; отсутствие контрольной группы и общая немногочисленность участников – 24 ребенка), эти результаты, в совокупности с собственными результатами, могут свидетельствовать о том, что субстанция Р вовлечена в формирование внепищеводных проявлений ГЭРБ, а разработка и внедрение безопасных антагонистов субстанции Р может быть потенциально полезной для использования в комплексной терапии больных с внепищеводными (пульмонологическими) проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Нейрокинин А, хотя и относится к тому же классу веществ, что и субстанция Р, и образуется с участием одного и того же гена путем альтернативной сборки, вероятно, имеет несколько отличную функцию [322]. Полученные в ходе настоящей работы данные свидетельствуют о том, что его концентрации не имели взаимосвязи с уровнем закисления в пищеводе. Выявленная обратная зависимость концентрации нейрокина А с такими

показателями моторики пищевода как интегральное давление расслабления и скорость фронтального сокращения, может быть связана с возрастными особенностями. Действительно, концентрация нейрокинина А имела прямую зависимость от возраста обследуемых. Подобная зависимость была ранее продемонстрирована в экспериментальных работах [323-324]. Более того, наблюдаемое с возрастом увеличение концентрации нейрокинина А сопровождалось замедлением скорости транзита содержимого по кишечнику, увеличением количества маятникообразных движений болюса в его просвете и увеличением тонуса гладкой мускулатуры. Аналогично, интегральное давление расслабления становится выше с возрастом, что считают связанным с изменениями свойств гладкой мускулатуры пищевода, которая становится менее эластичной (более ригидной) [325]. Тем не менее, выявленные в ходе проведения собственных исследований данные могут быть интересны с точки зрения реализации возрастных изменений в пищеводе, и при подтверждении в спланированных исследованиях могут служить основой для разработки специальных методов лечения.

ГЛАВА 5. Разработка алгоритма многоуровневой диагностики и комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

5.1. Научное обоснование необходимости разработки алгоритма многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Необходимость разработки алгоритма многоуровневой диагностики и комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью обусловлена тем, что в настоящее время клинические рекомендации по лечению больных ГЭРБ не предусматривают наличие дифференцированных подходов на различных этапах оказания медицинской помощи. Выделение группы больных с высокой вероятностью наличия заболевания среди обращающихся за первичной медицинской помощью, может помочь улучшить выявляемость заболевания и обеспечить своевременное начало лечения. В действующих клинических рекомендациях не содержится информации по диетотерапии и не предполагается использование дифференцированного подхода к назначению комбинированной терапии с учетом нарушений пищевого статуса больных ГЭРБ [326-327].

В разработанном алгоритме учтены данные, полученные в ходе выполнения настоящей работы, а также предусмотрено внедрение подходов к оптимизации системы оказания медицинской помощи, реализуемой в настоящее время в нашей стране. В частности, предложено использование этапности оказания медицинской помощи в условиях амбулаторного звена медицинской помощи (рисунок 35), в многопрофильном стационаре (рисунок 36) и специализированном отделении медицинского учреждения федерального уровня (рисунок 37). В соответствии с алгоритмом, предполагается учет возможных различий в клинических проявлениях заболевания, имеющих у конкретного больного, и эффективность лечебных мероприятий на предшествующих этапах. Действительно, выявление и лечение типичных проявлений ГЭРБ в большинстве случаев не создает значительных затруднений на уровне первичного звена медицинской помощи. Однако коррекции

нарушений пищевого статуса на этом этапе уделяется мало внимания. Учитывая реальную клиническую практику, на этом этапе предполагается использование простых подходов, с внедрением научно-обоснованных рекомендаций по модификации образа жизни и диеты больных ГЭРБ. В случае неэффективности лечения на первом этапе, при наличии диагностически сложных случаев с менее типичными проявлениями или необходимости дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ от сопутствующих заболеваний предполагается перевод пациента на последующие этапы оказания медицинской помощи, где имеются возможности проведения более углубленного обследования и индивидуализированной терапии.

5.2 Алгоритм многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

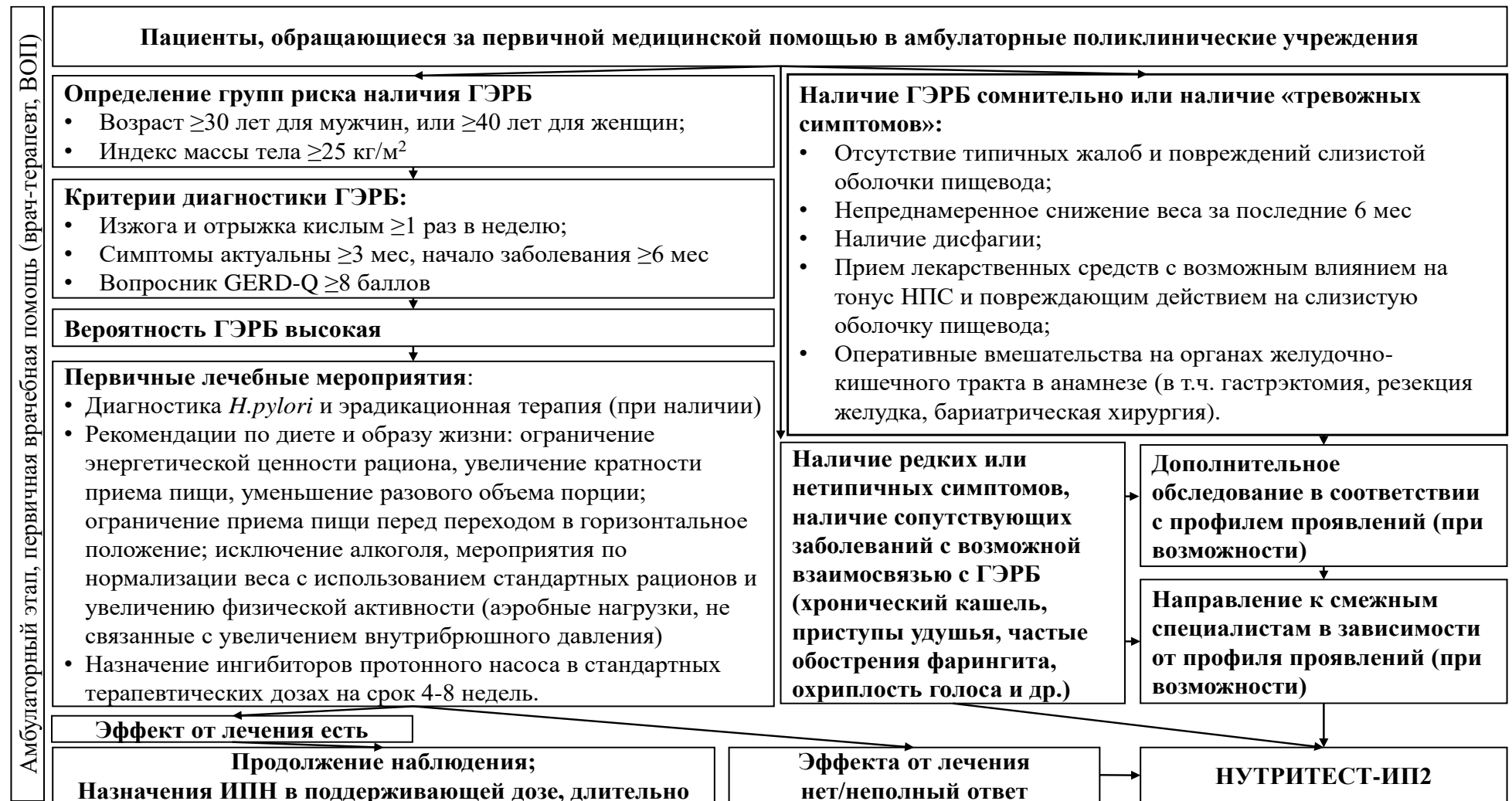


Рисунок 35. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП1.

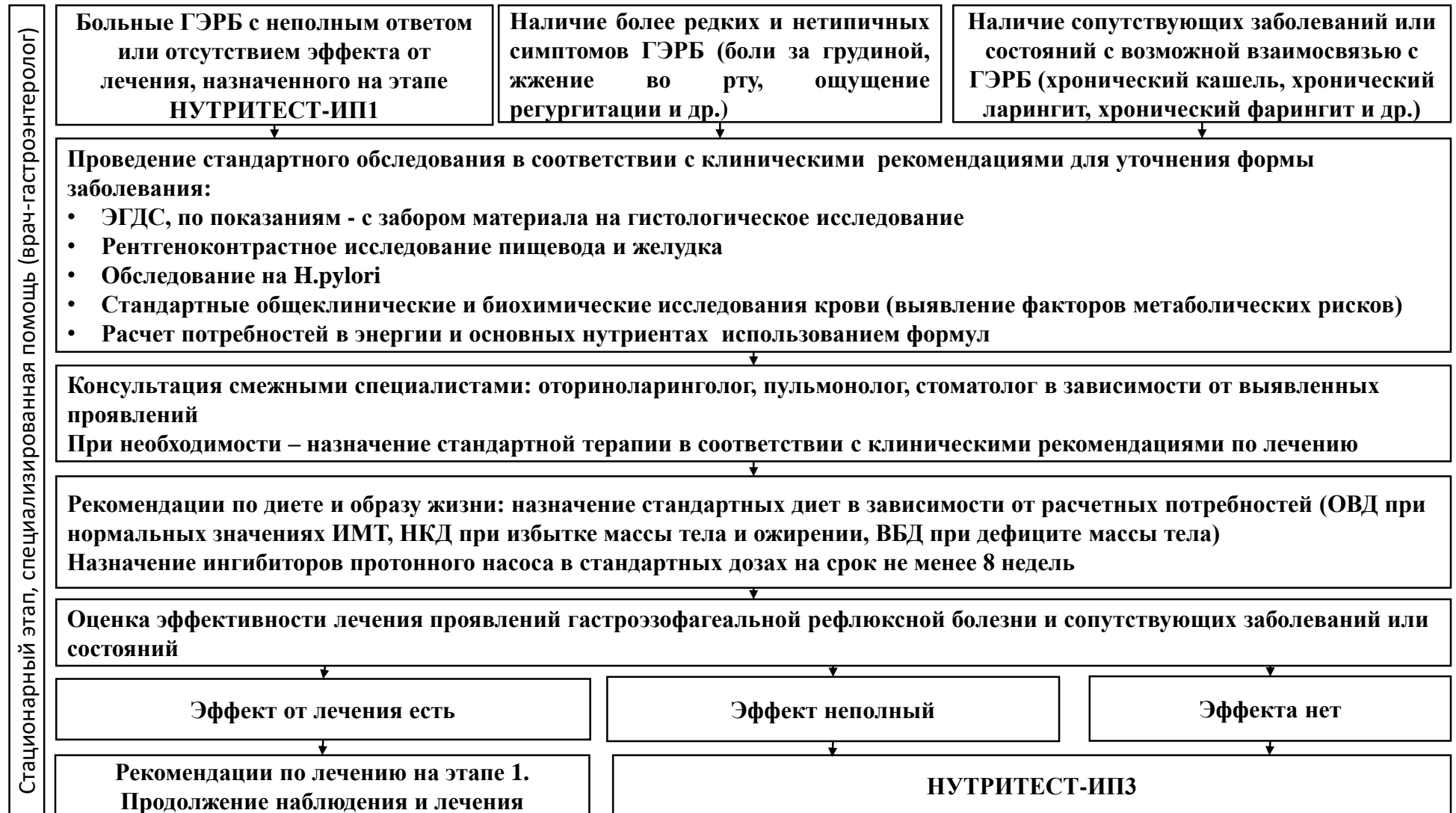


Рисунок 36. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП2.

Стационарный этап, специализированная помощь (специализированный стационар, федеральный центр)	Больные ГЭРБ с неполным ответом или отсутствием эффекта от лечения, назначенного на этапе НУТРИТЕСТ-ИП2	Наличие более редких или нетипичных симптомов, предположительно обусловленных ГЭРБ; невозможность установить взаимосвязь имеющихся проявлений с ГЭРБ на предыдущем этапе обследования
	Проведение специализированного обследования для определения взаимосвязи клинических проявлений с гастроэзофагеальным рефлюксом, подтверждения наличия ГЭРБ и выявления факторов, предрасполагающих к развитию заболевания	
	Манометрия пищевода высокого разрешения: выявление признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, выявление признаков НЭМП, выявление признаков отсутствия перистальтического резерва при нагрузочных тестах (тест с быстрыми глотками); исключение факторов, обуславливающих наличие симптомов, не связанных с ГЭРБ (супрагастральная отрыжка, ахалазия и др.)	Проведение суточной пищевой рН-метрии (или рН-импедансометрии): Определение наличия патологического ГЭР; определение временной взаимосвязи симптомов с гастроэзофагеальным рефлюксом; определение временной взаимосвязи с развитием кашля/ приступов удушья; определение наличия и характеристик ВГЭР (не менее 2 эпизодов ВГЭР, длительностью не менее 25 секунд, среднесуточные значения рН в в/3 пищевода на уровне 6,4-6,5); определения эффективности терапии на фоне лечения (выраженность кислотосупрессии, сохранение признаков патологического ГЭР)
	Исследование пищевого статуса пациента и связанных факторов риска ГЭРБ: Оценка состава тела (биоимпедансометрия); исследование основного обмена (непрямая калориметрия); оценка фактического питания (частотный анализ потребления); Определение обеспеченности витаминами и микроэлементами на основании лабораторных исследований в зависимости от выявленных факторов риска	Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с возможностью многократного увеличения, осмотра в поляризованном свете Выполнение биопсии слизистой оболочки пищевода для гистологического исследования, определения экспрессии генов, участвующих в реализации локального воспалительного ответа
	Исследование молекулярных факторов (в перспективе) определение концентраций нейрокина А, субстанции Р	Определение экспрессии генов, участвующих в реализации воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода (в перспективе)
	Индивидуализированная комбинированная терапия: персонализированная диета, обогащение рациона пищевыми волокнами в количестве не менее норм физиологической потребности. Замена или коррекция доз использующихся антисекреторных средств с учетом данных обследования, оценка адекватности ранее проводимой терапии (время приема, используемые дозы); решение вопроса о назначении двойных доз ИПН; определение показаний к хирургическому лечению	

Рисунок 37. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, имеющим высокую социальную значимость. Изучение факторов, лежащих в основе развития заболевания является важной научной проблемой, решение которой позволяет решить задачи повышения эффективности лечения.

В ходе проведения настоящей работы удалось успешно решить поставленные задачи:

- определена распространенность симптомов заболевания среди граждан, обращающихся за первичной медицинской помощью,

- выявлено, что питание является важным фактором патогенеза заболевания,

- показано, что высокая энергетическая ценность рациона больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, избыточное потребление жиров и недостаток потребления пищевых волокон влияют на показатели моторики пищевода и могут способствовать увеличению количества эпизодов гастроэзофагеальных рефлюксов, тем самым способствуя возникновению клинических проявлений ГЭРБ.

- впервые доказано, что модификация рациона питания больных ГЭРБ может использоваться в качестве важного компонента комбинированного лечения, а в случае неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и в качестве монотерапии.

- разработаны критерии патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса, что может значительно уменьшить сроки обследования больных в тех случаях, когда необходимо проводить дифференциальную диагностику между наличием у больного внепищеводных проявлений ГЭРБ со стороны ЛОР органов и сопутствующей патологией.

- показано, что развитие повреждений слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита опосредовано молекулярно-генетическими механизмами, в частности, экспрессией генов интерлейкина 18,

транскрипционного фактора GATA3, которые могут стать перспективной точкой приложения при разработке новых лекарственных препаратов, например, для лечения больных ГЭРБ с недостаточным эффектом от стандартной терапии.

- на основании полученных данных разработан алгоритм многоуровневой диагностики и лечения больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, использование которого в клинической практике может позволить повысить эффективность лечения больных и уменьшить затраты системы здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди взрослого городского населения России составляет 22,7%. Распространённость заболевания увеличивается с возрастом, с максимумом в возрастной группе 50-59 лет (30,8%). Частота встречаемости заболевания наиболее высокая в Уральском федеральном округе (25,7%), а в городах Сибирского федерального округа наиболее низкая (12,1%), по сравнению с другими регионами, где проводилось исследование.
2. Фактическое питание больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью характеризуется избыточной калорийностью (+26,7% в сравнении с контролем), избыточным потреблением общего жира (+30%), общего белка (+25%) и недостаточным потреблением пищевых волокон (-64,9%).
3. Для неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в отличие от рефлюкс-эзофагита, выявлена слабая прямая зависимость от потребления крахмала ($R=0,18$) и алкоголя ($R=0,28$). В свою очередь, для рефлюкс-эзофагита характерной особенностью было наличие обратной взаимосвязи с потреблением моно- и дисахаридов ($R=-0,22$). Для обеих групп было выявлено наличие прямых достоверных взаимосвязей с энергетической ценностью рациона, потреблением общего жира и белка; и обратной зависимости – с потреблением пищевых волокон.
4. Кратность приемов пищи менее 3 за сутки сопровождается увеличением риска наличия рефлюкс-эзофагита: относительный риск составил 1,58 [95% ДИ 1,18; 2,10] в теми, кто принимал пищу 3 и более раз в сутки. Для неэрозивной формы заболевания этот фактор не играет значимой роли.
5. Приверженность персонализированной диетотерапии позволяет уменьшить риск незаживления рефлюкс-эзофагита к контрольному сроку 8 недель: относительный риск отсутствия эпителизации эрозий пищевода при следовании только лекарственной терапии составил 3,014 [95%ДИ 1,02; 8,9] в сравнении с комбинированным лечением.

6. Выявлено наличие прямой взаимосвязи между количеством гастроэзофагеальных рефлюксов, временем экспозиции кислоты в пищеводе и такими показателями фактического питания как энергетическая ценность рациона ($R=0,35$ и $0,19$, соответственно), потребление общего жира ($R=0,33$ и $0,19$, соответственно). В отличие от времени экспозиции кислоты в пищеводе, выявлена прямая зависимость количества гастроэзофагеальных рефлюксов от потребления алкоголя ($R=0,28$) и общего количества белка в рационе ($R=0,3$), а также обратная зависимость от количества пищевых волокон ($R=-0,22$).

7. Увеличение потребления пищевых волокон больными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способствует увеличению значений минимального давления покоя нижнего пищеводного сфинктера и уменьшению количества гастроэзофагеальных рефлюксов.

8. Определены пороговые значения высокого гастроэзофагеального рефлюкса для дифференциальной диагностики сопутствующих заболеваний и внепищеводных проявлений ГЭРБ: количество высоких рефлюксов - 2-3 за сутки; средние значения рН на уровне верхней трети пищевода - 6,3-6,4; длительность экспозиции кислоты на уровне верхней трети пищевода - 25-45 секунд за сутки. Антисекреторная терапия при выявлении высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартному лечению должна производиться в течение не менее 8 недель.

9. При рефлюкс-эзофагите локальная экспрессия генов IL-18 и GATA3 в слизистой оболочке пищевода выше по сравнению с больными неэрозивной формой ГЭРБ. Время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода было прямо взаимосвязано с экспрессией IL-1 β , IL-18, TNFA, TLR4, CD68 и β -2 микроглобулина. Выявлена обратная корреляция между экспрессией генов IL-18, TNFA, GATA3, TLR4, CD68 и средними значениями рН в пищеводе.

10. Наличие достоверной прямой взаимосвязи концентрации субстанции P в сыворотке крови больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, количеством

гастроэзофагеальных рефлюксов может свидетельствовать об участии молекулярных механизмов в патогенезе заболевания.

11. На основании данных, полученных в ходе выполнения работы сформулирован алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с учетом формы заболевания и нарушений пищевого статуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В ходе работы получены новые данные о распространенности проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аспектах патогенеза и лечении заболевания, имеющие практическое значение.

С учетом полученных данных, среди лиц, обращающихся за первичной медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения целесообразно выделить группы с высокой вероятностью наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и проведение мероприятий, направленных на снижение риска развития проявлений заболевания и своевременного начала лечения. К группе с высокой вероятностью наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью следует относить пациентов в возрасте 40 лет и старше, с наличием избытка массы тела и ожирением, питание которых характеризуется уменьшением кратности приема пищи.

Рационализация питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с обеспечением не менее чем трехкратного приема пищи в течение суток, обеспечение энергетической ценности рациона на основании определения индивидуальной потребности в энергии, увеличение потребления пищевых волокон до норм физиологической потребности (не менее 20 г/сутки) могут являться факторами, способствующими более быстрому купированию симптомов заболевания и заживлению повреждений слизистой оболочки пищевода. При проведении комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в качестве базовых рекомендаций по питанию возможно использование одного из вариантов стандартной диеты (низкокалорийный рацион, основной вариант стандартной диеты или высокобелковая диета с включением поликомпонентных стандартных смесей) в зависимости от исходных нарушений пищевого статуса (избыток массы тела и ожирение, нормальные показатели индекса массы тела и дефицит массы тела, соответственно).

У больных с наличием хронического фарингита, в особенности при низкой эффективности стандартной терапии, целесообразно определение наличия

высокого гастроэзофагеального рефлюкса. При наличии критериев «патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса» – кратность эпизодов высокого гастроэзофагеального рефлюкса за сутки более трех, длительность эпизодов снижения рН более 25 сек, средние значения рН на уровне верхней трети пищевода 6,3 и менее – целесообразно назначение антисекреторной терапии, длительность которой до оценки динамики состояния должна составлять не менее 8 недель.

Определение локальной экспрессии генов, отвечающих за формирование воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, может являться перспективным методом дифференциальной диагностики в клинически неясных случаях, при подтверждении полученных результатов в более масштабных исследованиях.

Использование предложенного алгоритма многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может способствовать более эффективному лечению больных, уменьшению прямых и непрямых затрат здравоохранения.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

25%-75% – интерквартильный размах

ASIC3 (Acid-sensing ion channel 3) – чувствительный к кислоте ионный канал 3

B2M (beta-2 microglobulin) – бета-2 микроглобулин

CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки

CFV (contractile front velocity) – скорость фронтального сокращения

CTGF (connected tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани

DCI (distal contractile integral) – дистальный сократительный интеграл – термин, отражающий мощность сокращения гладкой мускулатуры грудного отдела пищевода, учитывающий длину, длительность и амплитуду сокращений

DL (distal latency) – дистальная латентность

GATA3 – транскрипционный фактор 3, связывающийся с последовательностью нуклеотидов GATA в ДНК

H₂-БРГ – блокаторы H₂ рецепторов к гистамину

IL (interleukin) – интерлейкин

IRP (integrated relaxation pressure) – интегральное давление расслабления нижнего пищеводного сфинктера за 4 секунды

M (mean) – среднее значение

Me (median) – медиана

N, (n) – количество пациентов в группе (подгруппе)

NO (nitric oxide) – оксид азота

P – давление

p – уровень статистической значимости различий

R – корреляционный коэффициент ранговой корреляции по Спирмену

s – ошибка среднего

SD (standard deviation) – стандартное отклонение

TGF (transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста

TLR (toll-like receptor) – толл-подобный рецептор

TNF (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли

TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) – переходный рецепторный потенциал ваниллоидного рецептора 1

б/сах – без сахара

ВГЭР – высокий рефлюкс – ретроградное движение болюса в пищеводе, достигающее его верхней трети (при проведении рН-импедансометрии пищевода – уровня 17 см выше нижнего пищеводного сфинктера)

ВЖВК – высококалорийный рацион, содержащий большое количество жиров

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – верхний пищеводный сфинктер

ВЭК – время экспозиции кислоты в нижней трети пищевода (соответствует доли времени суток со значениями рН менее 4)

г/сутки -грамм в сутки

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДС – диагностическая специфичность

ДТ – диагностическая точность

ДЧ – диагностическая чувствительность

ИВ – индекс воспаления

ИМТ – индекс массы тела

ИО – истинно-отрицательные результаты

ИП – истинно-положительные результаты

ИПН – ингибиторы протонного насоса

ИФА – иммуноферментный анализ

Ккал – килокалории

КРНПС – кратковременные (преходящие) расслабления нижнего пищеводного сфинктера

ЛО – ложноотрицательные результаты

ЛП – ложноположительные результаты

МДС – моно- и дисахариды

мес – месяц

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

МПВР – манометрия пищевода высокого разрешения

МПВР – манометрия пищевода высокого разрешения

МТ – масса тела

НЖВК – высококалорийный рацион, с низким содержанием жиров

НЖНК – низкокалорийный рацион с низким содержанием жиров

НКБ – некоронарогенные боли за грудиной

НКД – низкокалорийная диета

НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭМП – состояние, характеризующееся нормальными показателями интегрального давления расслабления нижнего пищеводного сфинктера (IRP), и значениями дистального сократительного интеграла (DCI) менее 450 мм рт. ст. × см × сек более чем в 70% глотков или менее 100 мм рт. ст. × см × сек в более чем 50% глотков.

НЭРБ – неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ОР – относительный риск

ОТ/ОБ – отношение длины окружности талии к длине окружности бедер

ОШ – отношение шансов

ПВ – пищевые волокна

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЦР – полимеразная цепная реакция

р/м – растительное масло

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЭ – эрозивный рефлюкс-эзофагит

сут – сутки

сух/фр – сухофрукты

УВ – углеводы

ФП – Фрагментированная перистальтика – наличие больших (более 5 см) «разрывов» на графике сокращения грудного отдела пищевода, между точкой, характеризующей прекращение сокращения поперечнополосатой мускулатуры верхней трети пищевода до начала сокращения гладкой мускулатуры грудного отдела пищевода. Термин используется при наличии больших разрывов в $\geq 50\%$ глотков.

ХФ – хронический фарингит

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЦР – энергетическая ценность рациона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Modlin I., Kidd M. GERD 2004: Issues from the past and a consensus for the future // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.18. – P.55-66.
2. The Talmud: Divrei Chayyim II, p. 52.
3. The Talmud: Gittin, p. 69 b.
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=gastroesophageal+reflux+disease> – доступ проверен 19.12.2022
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. // *Lancet.* - 2020. Vol.17 – P.396(10258). P.1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet.* 2020 Nov 14;396(10262):1562. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
6. Mehta RS, Staller K, Chan AT. Review of Gastroesophageal Reflux Disease. // *JAMA.* – 2021. – Vol.13. - 325(14). – P:1472. doi: 10.1001/jama.2021.1438. PMID: 33847719.
7. Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, Howden CW. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management. // *Pharmacoeconomics.* – 2014. – Vol 32(8). – P.745-758. doi: 10.1007/s40273-014-0164-8. PMID: 24807469; PMCID: PMC4394741.
8. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. // *Gastroenterol Elsevier Inc.* – 2012. – Vol.143. – P.1179–87.
9. Shaheen N, Hansen R, Morgan D, Gangarosa L, Ringel Y, Thiny M, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases // *Am J Gastroenterol Blackwell Publishing.* – 2006. – Vol.101. -P.2128–38.
10. Levin TR, Francisco S, Schmittiel JA, Kunz K, Henning JM, Henke CJ, et al. Costs of Acid-related Disorders to a Health Maintenance Organization the Kaiser Permanente Medical Care Program. // *Am J Med.* – 1997- P.520–528.
11. Zhang D, Liu S, Li Z, Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. //

- Ann Med. – 2022. – Vol.54(1). – P.1372-1384. doi: 10.1080/07853890.2022.2074535. PMID: 35579516; PMCID: PMC9122392.
12. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol.396. P.1223–1249.
 13. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. // *Gut*. – 2018. – Vol. 67(3). – P.430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.
 14. Dent J, Brun J, Fendrick AM et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut*. – 1999. – Vol.44 (suppl 2). – P.S1–S16.
 15. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol.101(8). – P.1900-1943. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
 16. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. // *Gastroenterology* – 2016. – Vol.150. – P.1257-61. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035
 17. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol.150. – P.1368-1379.
 18. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.135(4). – P.1392-1413
 19. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team:. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. // *J Clin*

- Gastroenterol. - 2017 - Vol. 51(6). - P. 467-478. doi: 10.1097/MCG.0000000000000854. PMID: 28591069.
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В., Дронова О.Б., Кучерявый Ю.А., Пирогов С.С., Сайфутдинов Р.Г., Успенский Ю.П., Шептулин А.А., Андреев Д.Н., Румянцева Д.Е. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. - Vol.30(4). - P.70-97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.
21. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. // BMJ. - 2020. - Vol. 371. P.m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786. PMID: 33229333.
22. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. // Gastroenterology. - 2006. - Vol.131. - P.1725-33. doi:10.1053/j.gastro.2006.09.009
23. Holoway RH, Hongo M, Berger K et al. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. // Gastroenterology. - 1985. - Vol.89. - P.779-784.
24. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. // Gastroenterology. - 2000. - Vol.118. - P.688-695.
25. Penangini R., Carmagnole S, Cantu P. et al. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role of triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. // Gastroenterology. - 2004. - Vol.126. - P.49-56.
26. Andrews PLR, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from mechanoreceptors in different regions of the ferret stomach. // J Physiol (Lond). - 1980. - Vol.298. - P.513-524.

27. Barone FC, Lombardi DM, Ormsbee HS III. Effects of hindbrain stimulation on lower esophageal sphincter pressure in the cat. // *Am J Physiol.* – 1984. – Vol.247. P.G70-78.
28. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2021. – Vol.1486(1). - P:3-14. doi: 10.1111/nyas.14501. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33015827; PMCID: PMC9792178.
29. Chen J, Brady P. Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. // *Gastroenterol Nurs.* – 2019. – Vol.42(1). – P.20-28. doi: 10.1097/SGA.0000000000000359. PMID: 30688703.
30. Chatila AT, Nguyen MTT, Krill T, Roark R, Bilal M, Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. // *Dis Mon.* – 2020. – Vol.66(1). – P.100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30803725.
31. Kalia M, Mesulam M-M. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat. II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. // *J Comp Neurol.* – 1980. – Vol.193. – P.467-508.
32. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2008. – Vol.20(1). – P.91–102. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x
33. Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. // *Chest.* – 1993. – Vol.104(5). – P.1511-1517. doi: 10.1378/chest.104.5.1511. PMID: 8222816.
34. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. // *Am J Gastroenterol.* - 2000. – Vol.95(8 Suppl). – P.S9-14. doi: 10.1016/s0002-9270(00)01073-x. PMID: 10950100.
35. Drug, V., S. Antoniu, B. Oana, O. Arghir, I. Bancila, S. Bataga, C. Brisc, C. Cijevschi-Prelicean, M. Ciocîrlan, I. Ciortescu, L. David, O. Deleanu, M. Diculescu, A. Dimitriu, D. Dobru, E. Dumitru, D. Gheonea, C. Gheorghe, A. Goldis,

- M. Jinga, M. Man, B. Mateescu, M. Manuc, C. Mihai, F. Mihaltan, T. Mihaescu, L. Nedelcu, L. Negreanu, C. Pop, R. Rajnoveanu, A. Saftoiu, A. Seicean, I. Sporea, C. Stanciu, T. Surdea-Blaga, M. Tantau, D. Todea, A. Trifan, R. Ulmeanu, D. Iov, and D. Dumitrascu. Romanian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD-Induced Respiratory Manifestations. // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2022. - Vol.31(1). – P.119-142. doi:10.15403/jgld-4196.
36. Vaezi MF. Atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease. // *MedGenMed*. – 2005. – Vol.7(4). – P. 25. PMID: 16614647; PMCID: PMC1681743.
37. Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. // *Chest*. – 2006. – Vol.129(4). – P.1051-1056. doi: 10.1378/chest.129.4.1051. PMID: 16608957.
38. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2004. – Vol.20(7). – P.751-760. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02169.x. PMID: 15379835.
39. Jaspersen D, Labenz J, Willich SN, Kulig M, Nocon M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Stolte M, Malfertheiner P. Long-term clinical course of extra-oesophageal manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease. A prospective follow-up analysis based on the ProGERD study. // *Dig Liver Dis*. – 2006. – Vol.38(4). – P.233-238. doi: 10.1016/j.dld.2005.10.026. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16413233.
40. Jaspersen D, Nocon M, Labenz J, Leodolter A, Richter K, Stolte M, Vieth M, Lind T, Willich SN, Malfertheiner P. Clinical course of laryngo-respiratory symptoms in gastro-oesophageal reflux disease during routine care--a 5-year follow-up. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol.29(11). – P.1172-1178. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03981.x. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19243356.

41. Tanabe T, Oridate N. [Chronic pharyngitis and laryngitis caused by gastroesophageal reflux]. // *Nihon Rinsho*. – 2016. – Vol.74(8). - P. 1367-1371. Japanese. PMID: 30562444.
42. Kamargiannis N, Gouveris H, Katsinelos P, Katotomichelakis M, Riga M, Beltsis A, Danielides V. Chronic pharyngitis is associated with severe acidic laryngopharyngeal reflux in patients with Reinke's edema. // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2011. – Vol.120(11). – P.722-726. doi: 10.1177/000348941112001105. PMID: 22224313.
43. Yazici ZM, Sayin I, Kayhan FT, Biskin S. Laryngopharyngeal reflux might play a role on chronic nonspecific pharyngitis. // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2010. – Vol.267(4). – P.571-574. doi: 10.1007/s00405-009-1044-2. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19629512.
44. Kim JH, Jeong HS, Kim KM, Lee YJ, Jung MH, Park JJ, Kim JP, Woo SH. Extra-Esophageal Pepsin from Stomach Refluxate Promoted Tonsil Hypertrophy. // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11(4). – P.e0152336. doi: 10.1371/journal.pone.0152336. PMID: 27058240; PMCID: PMC4825923.
45. Karoui S, Bibani N, Sahtout S, Zouiten L, Kallel L, Matri S, Serghini M, Ben Mustapha N, Boubaker J, Besbes G, Filali A. Effect of pantoprazole in patients with chronic laryngitis and pharyngitis related to gastroesophageal reflux disease: clinical, proximal, and distal pH monitoring results. // *Dis Esophagus*. – 2010. – Vol.23(4). – P.290-295. doi: 10.1111/j.1442-2050.2009.01028.x. Epub 2009 Dec 11. PMID: 20002704.
46. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. // *Gut*. – 1987. – Vol.28. – P.1145-1150.
47. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol.110. -P.1982-1996.

48. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. // *Digestion*. – 1992. – Vol.51 (Suppl 1). -P:59-67. doi: 10.1159/000200917. PMID: 1397746.
49. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. // *J Clin Gastroenterol*. – 1986. – Vol.8(Suppl 1). – P.52-58.
50. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. // *Dig Dis Sci*. – 1989. – Vol.34. – P.71-78.
51. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, Wu WC. Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. // *Dig Dis Sci*. – 1992. – Vol.37. – P.849-856.
52. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. // *Dig Liver Dis*. – 2004. – Vol.36. – P.565-569.
53. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. // *Gut*. – 2004. – Vol.53. – P.1024-1031.
54. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 103. – P.2685-2693.
55. Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Dendorfer A, Pace F, Muller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol.93. – P. 85-90.
56. Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, Cluysenaer OJ, Jansen JB. Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. // *Scand J Gastroenterol*. - 1990. – Vol.25. – P.225-230.

57. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P.1037-1043.
58. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al. Differences in manometry and 24-H ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. // *Am J Gastroenterol.* – 1993. – Vol.88. – P.1893-1899.
59. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. // *Gut.* 2011. – Vol.60. – P.435-441.
60. Savarino E, Marabotto E, Salvador R, et al. Patients with non-acid reflux disease and those with erosive and non-erosive reflux disease have similar response to anti-reflux surgical therapy. // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol.148. – P.S-611.
61. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2017. – Vol.29(10). - P:1-15. doi: 10.1111/nmo.13067. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28370768.
62. Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors -a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1355-1360.
63. Desjardin M, Luc G, Collet D, Zerbib F. 24-hour pH-impedance monitoring on therapy to select patients with refractory reflux symptoms for antireflux surgery. A single center retrospective study. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2016. – Vol.28. - P.146-152.
64. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. // *Am J Gastroenterol.* – 1988. – Vol.83. – P.358-361.

65. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. // *Gut*. – 2005. – Vol.54. – P.1810-1817.
66. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol.107. – P.1741-1745.
67. Kushnir VM, Sathyamurthy A, Drapekin J, Gaddam S, Sayuk GS, Gyawali CP. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2012. – Vol.35. – P.1080-1087.
68. 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. – Vol.54. – P.449-454.
69. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol.25. – P.723-732.
70. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. // *J Clin Gastroenterol*. – 2009. – Vol.43. – P.414-419.
71. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. // *Gut*. – 2018. – Vol.67(7). – P.1351-1362.
72. Jandee S, Keeratchananont S, Tack J, Vanuytsel T. Concise Review: Applicability of High-resolution Manometry in Gastroesophageal Reflux Disease. // *J Neurogastroenterol Motil*. – 2022. – Vol.28(4). – P.531-539. doi: 10.5056/jnm22082. PMID: 36250360; PMCID: PMC9577568.
73. Wu JC, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – Vol.5(6). – P.690-695. doi: 10.1016/j.cgh.2007.02.023. Epub 2007 May 4. PMID: 17481961.

74. Meneghetti AT, Tedesco P, Damani T, Patti MG. Esophageal mucosal damage may promote dysmotility and worsen esophageal acid exposure. // *J Gastrointest Surg.* – 2005. – Vol.9(9). – P.1313-1317. doi: 10.1016/j.gassur.2005.08.033. PMID: 16332488.
75. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Assandri L, Marabotto E, Bonfanti D, Inferrera S, Fazio V, Malesci A, Tutuian R, Savarino V. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.34(4). – P.476-86. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21671968.
76. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. // *Neurogastroenterology & Motility.* – 2020. – Vol.33. – P.e14058.
77. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. // *Gut.* – 1999. – Vol.45(2). – P.172-180. PubMed PMID: 10403727; PubMed Central PMCID: PMC1727604. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
78. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol.20(5). – P.984-994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025. Epub 2022 Feb 2. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;20(9):2156. PMID: 35123084; PMCID: PMC9838103.
79. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2021. – Vol.7(1). – P.55. doi: 10.1038/s41572-021-00287-w. PMID: 34326345.
80. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* –

2020. – Vol.18(4). – P.767-776. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31319183; PMCID: PMC6960363.
81. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, Ottonello A, Marabotto E, Bodini G, Savarino V. The natural history of gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. // *Dis Esophagus*. – 2017. – Vol.30(2). – P.1-9. doi: 10.1111/dote.12511. PMID: 27862680.
82. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? // *Am J Gastroenterol*. – 2002. – Vol.97(8). – P.1901-1909. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05912.x. PMID: 12190152.
83. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. // *Am J Epidemiol*. – 2005. – Vol.162(11). – P.1050-1061. doi: 10.1093/aje/kwi325. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16221805.
84. Corley D A, Kubo A, Levin T R et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barretts oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. // *Gut*. – 2009. – Vol.58(2). – P.182–188.
85. Sonnenberg A, Massey BT, Jacobsen SJ. Hospital discharges resulting from esophagitis among Medicare beneficiaries. // *Dig Dis Sci*. – 1994. – Vol.39(1). – P.183–188.
86. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol.10(8). – P.863-873.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.028. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22401904.
87. Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 1997. – Vol.11. – P.81–85.
88. Falkenback D, Oberg S, Johnsson F, Johansson J. Is the course of gastroesophageal reflux disease progressive? A 21-year follow-up. // *Scand J Gastroenterol*. – 2009. – Vol.44(11). – P.1277-1287. doi: 10.3109/00365520903314157. PMID: 19891578.

89. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastro-oesophageal reflux disease progress? // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol.24(1). – P.33-45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02963.x. PMID: 16803601.
90. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Vieth M, Willich SN, Malfertheiner P. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorial disease. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101(11). – P.2457-2462. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00829.x. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17029609.
91. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, Stolte M, Jaspersen D, Koelz HR, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Richter K, Willich SN. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care--the ProGERD study. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol.35(1). – P.154-164. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04901.x. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22070159.
92. Sontag S J, Sonnenberg A, Schnell T G, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. // *J Clin Gastroenterol.* – 2006. – Vol.40(5). – P.398–404.
93. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol.10(6). – P.371–380.
94. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, et al. Development and validation of a mucosal impedance contour analysis system to distinguish esophageal disorders. // *Gastroenterology.* – 2019. – Vol.156(6). – P.1627-1641.e1.
95. Woodland P, Shen Ooi JL, Grassi F, et al. Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol.153(5). – P.1230-1239.
96. Chua YC, Aziz Q. Perception of gastro-oesophageal reflux. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol.24(6). – P.883-891.
97. Sarkar S, Woolf CJ, Hobson AR, et al. Perceptual wind-up in the human oesophagus is enhanced by central sensitisation. // *Gut.* – 2006. – Vol.55(7). – P.920-925.

98. Miwa H, Takubo K, Shimatani T, Furuta T, Oshima T, Tanaka J, Aida J, Ito M, Kurosawa S, Joh T, Wada T, Habu Y, Watanabe Y, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y. Aid-Related Symptom Research Group. Histology of symptomatic gastroesophageal reflux disease: is it predictive of response to proton pump inhibitors? // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – 28(3). – P.479-87. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07266.x. PMID: 22989221.
99. Yamaguchi T, Yoshida N, Tomatsuri N, et al. Cytokine-induced neutrophil accumulation in the pathogenesis of acute reflux esophagitis in rats. // *Int J Mol Med.* – 2005. – Vol.16(1). -P.71-77.
100. Hamaguchi M, Fujiwara Y, Takashima T, et al. Increased expression of cytokines and adhesion molecules in rat chronic esophagitis. // *Digestion.* – 2003. – Vol.68(4). – P.189-197.
101. Isomoto H, Saenko VA, Kanazawa Y, et al. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa-B in endoscopy- negative gastroesophageal reflux disease. // *Am J Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99(4). – P.589-597.
102. Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. // *Gastroenterology.* – 2009. Vol.137(5). – P.1776-1784
103. Huo X, Souza RF. Acid burn or cytokine sizzle in the pathogenesis of heartburn? // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – 28(3). – P.385-387.
104. Lambert DM, Marceau S, Forse RA. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. // *Obes Surg.* – 2005. – Vol.15. -P.1225-1232.
105. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P. 639-649.
106. El-Serag HB, Tran T, Richardson P, Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. // *Scand J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.41. – P.887-891.
107. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia,

- body mass index, and esophageal acid exposure. // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.103. – P.1349-1354.
108. Iwakiri K, Kobayashi M, Kotoyori M et al. Relationship between postprandial esophageal acid exposure and meal volume and fat content. // *Dis Dig Sci.* – 1996. – Vol.41. – P.926–930.
109. Salvia G, De Vizia B, Manguso F et al. Effect of intragastric volume and osmolality on mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. // *Am J Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96(6). – P.1725-1732.
110. Vakhshoori M. Relationship between meal frequency and gastroesophageal reflux disease (GERD) in Iranian adults. // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol.63(11). – P.2998-3008.
111. Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2005. – Vol. 7(3). – P.190-195.
112. Yamashita Y, Mason RJ, Demeester TR. Postprandial acid reflux is reduced by delayed gastric emptying. // *J Smooth Muscle Res.* – 2003. – Vol.39(4). – P.87-93.
113. Colombo P, Mangano M, Bianchi PA, Penagini R. Effect of calories and fat on postprandial gastro-oesophageal reflux. // *Scand J Gastroenterol.* – 2002. – Vol.37(1). – P.3-5.
114. Pehl C, Pfeiffer A, Waizenhoefer A et al. Effect of caloric density of a meal on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in healthy subjects. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol.15. – P.233–239.
115. Fox M, Barr C, Nolan S. The effect of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2007. – Vol.5. – P.439-444.
116. Shapiro M, Green C, Bautista JM et al. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol.25(1). – P.93-101.

117. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. // *Gut*. – 2005. – Vol.54(1). – P.11-17.
118. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol.130. – P.639-649.
119. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J et al. The concurrent accumulation of intraabdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments. // *Diabetes*. – 2002. – Vol.51. – P.1005-1015.
120. Ryan AM, Duong M, Healy L et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. // *Cancer Epidemiol*. – 2011. – Vol.35(4). P.309-319.
121. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. // *Ann Intern Med*. – 2005. – Vol.143. – P.199-211.
122. Nam SY, Park BJ, Cho YA, Ryu KH, Choi IJ, Park S, Kim YW. Different effects of dietary factors on reflux esophagitis and non-erosive reflux disease in 11,690 Korean subjects. // *J Gastroenterol*. – 2017. -Vol.52(7). – P.818-829. doi: 10.1007/s00535-016-1282-1. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27848027.
123. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol.101. – P.2619-2628.
124. Lee HL, Eun CS, Lee OY, Jeon YC, Han DS, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Ahn YH, Song SY. Association between erosive esophagitis and visceral fat accumulation quantified by abdominal CT scan. // *J Clin Gastroenterol*. – 2009. – Vol.43(3). – P.240-243. doi: 10.1097/MCG.0b013e318167b88a. PMID: 18978505.
125. Ze EY, Kim BJ, Kang H, Kim JG. Abdominal Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio Is Associated with Increased Risk of Erosive Esophagitis. // *Dig Dis*

- Sci. – 2017. – Vol.62(5). – P.1265-1271. doi: 10.1007/s10620-017-4467-4. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28281164; PMCID: PMC5397435.
126. Kim HY. Association Between Erosive Esophagitis and the Anthropometric Index in the General Korean Population. // *Balkan Med J.* – 2019. – Vol.36(3). – P.169-173. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.0523. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30539623; PMCID: PMC6528522.
127. Imagama S, Ando K, Kobayashi K, Machino M, Tanaka S, Morozumi M, Kanbara S, Ito S, Seki T, Hamada T, Ishizuka S, Nakashima H, Ishiguro N, Hasegawa Y. Increase in lumbar kyphosis and spinal inclination, declining back muscle strength, and sarcopenia are risk factors for onset of GERD: a 5-year prospective longitudinal cohort study. // *Eur Spine J.* – 2019. – Vol.28(11). – P.2619-2628. doi: 10.1007/s00586-019-06139-2. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31506765.
128. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. // *J Clin Gastroenterol.* – 2007. – Vol.41(2). – P.131-137. doi: 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d. PMID: 17245209.
129. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. // *Scand J Gastroenterol.* – 1999. – Vol.34. – P.337-340.
130. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 01. – P.229-233.
131. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, Savarino E, Imam H, Bertani L, Russo S, Franchi R, Macchia L, Furnari M, Ceccarelli L, Savarino V, Marchi S. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. // *Dis Esophagus.* – 2016. - Vol.29(2). – P.197-20 *Диетология: Руководство. 2-е изд. / Под ред. А.Ю. Барановского. – СПб: Питер, 2006. – 960 с.4. doi: 10.1111/dote.12319. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25516110.*

132. Диетология: Руководство. 2-е изд. / Под ред. А.Ю. Барановского. – СПб: Питер, 2006. – 960 с.
133. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL et al Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol.132. – P.87-95.
134. Nebel O.T., Castell D.O. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat - a mechanism for fatty food intolerance. // *Gut*. – 1973. – Vol.14(4). – P.270-274.
135. Sun X.H., Ke M.Y., Wang Z.F., Liu X.H. Effects of two test-meals on transient lower esophageal sphincter relaxation in patients with gastroesophageal reflux disease and mechanism of gastroesophageal reflux. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2004. – Vol.26(6). – P.628-33.
136. Hunt JN, Stubbs DF. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. // *J Physiol*. – 1975. – Vol.245(1). – P.209-225.
137. Becker DJ, Sinclair J, Castell DO, Wu WC. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. // *Am J Gastroenterol*.- 1989. – Vol.7. – P.782–786.
138. Pehl C, Waizenhoefer A, Wendl B et al. Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. // *Am J Gastroenterol*. – 1999. – Vol.94(5). – P.1192-1196.
139. Penagini R, Mangano M, Bianchi PA. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. // *Gut*. – 1998. – Vol.42(3). – P.330-333.
140. Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2004. – Vol.20(5). – P.497-505
141. Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey. // *Ann Epidemiol*. – 1999. – Vol.9(7). – P.424-35.

142. Terry P, Lagergren J, Wolk A et al. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. // *Nutr Cancer*. – 2000. – Vol.38(2). – P.186-191.
143. Shapiro M, Green C, Bautista JM et al. Assessment of dietary nutrients that influence perception of intra-oesophageal acid reflux events in patients with gastro-oesophageal reflux disease. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):93-101.
144. Ebrahimi-Mameghani M, Sabour S, Khoshbaten M, Arefhosseini SR, Saghafi-Asl M. Total diet, individual meals, and their association with gastroesophageal reflux disease. // *Health Promot Perspect*. – 2017. – Vol.7(3). – P.155-162. doi: 10.15171/hpp.2017.28. PMID: 28695104; PMCID: PMC5497367.
145. Piche T, Zerbib F, Varannes SB et al. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. // *AmJ Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2000. – Vol.278(4). – P.G578–G584.
146. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S et al. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol.124(4). – P.894–902.
147. Pointer SD, Rickstrew J, Slaughter JC, Vaezi MF, Silver HJ. Dietary carbohydrate intake, insulin resistance and gastro-oesophageal reflux disease: a pilot study in European- and African-American obese women. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol.44(9). P.976-988. doi: 10.1111/apt.13784. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27582035; PMCID: PMC5048546..
148. Terry P, Lagergren J, Ye W et al. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cardia cancer // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol.120. -P.387-391.
149. Karamanolis G, Tack J. Nutrition and motility disorders. // *Best practice and research clinical gastroenterology*. – 2006. – Vol.20(3). – P.485-505
150. Burkitt DP, James PA Low-residue diets and hiatus hernia. // *Lancet*. – 1973. – Vol.2. – P.128-130.
151. Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastroesophageal reflux. // *Gut*. – 2004. – Vol.53. – P.1730-1735

152. Feldman M, Barnett C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol.108(1). – P.125-131. doi:10.1016/0016-5085(95)90016-0
153. Tucker KL. Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective. // *Appl Physiol Nutr Metab*. – 2010. – Vol.35(2). – P.211-218. doi: 10.1139/H10-010. PMID: 20383235.
154. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. // *Adv Nutr*. – 2011. – Vol.2(3). – P.293-294. doi: 10.3945/an.111.000430. Epub 2011 Apr 30. PMID: 22332062; PMCID: PMC3090168.
155. Mone I, Kraja B, Bregu A, Duraj V, Sadiku E, Hyska J, Burazeri G. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. // *Dis Esophagus*. – 2016. – Vol.29(7). – P.794-800. doi: 10.1111/dote.12384. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26175057.
156. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2017. – Vol.143(10). P.1023-1029. doi: 10.1001/jamaoto.2017.1454. PMID: 28880991; PMCID: PMC5710251.
157. Sadiku E, Hasani E, Këlliçi I, Mone I, Kraja F, Kraja B, Burazeri G. Extra-esophageal symptoms in individuals with and without erosive esophagitis: a case-control study in Albania. // *BMC Gastroenterol*. – 2021. – Vol.21(1). – P.76. doi: 10.1186/s12876-021-01658-z. PMID: 33593300; PMCID: PMC7885502.
158. Jessri M, Rashidkhani B, Hajizadeh B, Jacques PF. Adherence to Mediterranean-style dietary pattern and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in Iran. // *J Am Coll Nutr*. – 2012. – Vol.31(5). – P.338-351. doi: 10.1080/07315724.2012.10720437. PMID: 23529991.
159. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean

- diet and risk of cancer. // *Eur J Nutr.* – 2021. – Vol.60(3). P.1561-1586. doi: 10.1007/s00394-020-02346-6. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770356; PMCID: PMC7987633.
160. Esmailzadeh A, Keshteli AH, Feizi A, Zaribaf F, Feinle-Bisset C, Adibi P. Patterns of diet-related practices and prevalence of gastro-esophageal reflux disease. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2013. – Vol.25(10). – P.831-e638. doi: 10.1111/nmo.12192. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23895231.
161. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. // *Am J Epidemiol.* – 2008. Vol.167(7). – P.839-846. doi: 10.1093/aje/kwm381. Epub 2008 Jan 23. PubMed PMID: 18218607; PubMed Central PMCID: PMC5630266.
162. Kubo A, Block G, Quesenberry CP Jr, Buffler P, Corley DA. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol.14. – P.144. doi: 10.1186/1471-230X-14-144. PubMed PMID: 25125219; PubMed Central PMCID: PMC4139138..
163. Parker HL, Curcic J, Heinrich H, Sauter M, Hollenstein M, Schwizer W, Savarino E, Fox M. What to eat and drink in the festive season: a pan-European, observational, cross-sectional study. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol.29(5). – P.608-614. doi: 10.1097/MEG.0000000000000829. PubMed PMID: 28350753.
164. Sharma PK, Ahuja V, Madan K, Gupta S, Raizada A, Sharma MP. Prevalence, severity, and risk factors of symptomatic gastroesophageal reflux disease among employees of a large hospital in northern India. // *Indian J Gastroenterol.* – 2011. – Vol.30(3). – P.128-34. doi: 10.1007/s12664-010-0065-5. PubMed PMID: 21061110.
165. Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, Jayanthi V, Abraham P, Choudhuri G, Broor SL, Ahuja V, Augustine P, Balakrishnan V, Bhasin DK, Bhat N, Chacko A, Dadhich S, Dhali GK, Dhawan PS, Dwivedi M, Goenka MK, Koshy A, Kumar A, Misra SP, Mukewar S, Raju EP, Shenoy KT, Singh SP, Sood A, Srinivasan R. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. // *Indian J Gastroenterol.* – 2011.

- Vol.30(3). – P.118-127. doi: 10.1007/s12664-011-0112-x. Epub 2011 Jul 27. PubMed PMID: 21792655.
166. Niu CY, Zhou YL, Yan R, Mu NL, Gao BH, Wu FX, Luo JY. Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uygur and Han Chinese adults in Urumqi. // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18(48). – P.7333-7340. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7333>.
167. Fan WJ, Hou YT, Sun XH, et al. Effect of high-fat, standard, and functional food meals on esophageal and gastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease and healthy subjects. // *J Dig Dis.* – 2018. – Vol.19. – P.664–673. Doi: 10.1111/1751-2980.12676.
168. Khodarahmi M, Azadbakht L, Daghighzadeh H, Feinle-Bisset C, Keshteli AH, Afshar H, Feizi A, Esmailzadeh A, Adibi P. Evaluation of the relationship between major dietary patterns and uninvestigated reflux among Iranian adults. // *Nutrition.* – 2016. – Vol.32(5). – P.573-83. doi: 10.1016/j.nut.2015.11.012. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26830010.
169. Krebs-Smith SM, Pannucci TE, Subar AF, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, Wilson MM, Reedy J. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. // *J Acad Nutr Diet.* – 2018. Vol.118(9). – P.1591-1602. doi: 10.1016/j.jand.2018.05.021. Erratum in: *J Acad Nutr Diet.* 2019 Aug 20;; PMID: 30146071; PMCID: PMC6719291.
170. Reedy J, Lerman JL, Krebs-Smith SM, Kirkpatrick SI, Pannucci TE, Wilson MM, Subar AF, Kahle LL, Tooze JA. Evaluation of the Healthy Eating Index-2015. // *J Acad Nutr Diet.* – 2018. – Vol.118(9). – P.1622-1633. doi: 10.1016/j.jand.2018.05.019. Erratum in: *J Acad Nutr Diet.* 2019 Aug 20;; PMID: 30146073; PMCID: PMC6718954.
171. Kaibysheva V., Ivashkin V., Trukhmanov A., Maev I., Kucheryaviy Y. Validation of GerdQ questionnaire for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease (GERD) in Russia // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2013. – Vol.28(53). – P.81.
172. Kaybysheva VO, Kucheryavy YuA, Trukhmanov AS. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for

- diagnostics of gastroesophageal reflux disease. // Russian J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. – 2013. – Vol.5. – P.15-23
173. Morozov S.V. GERD-Q questionnaire – a novel tool for gastroesophageal reflux disease diagnosis. // Akademicheskij Zhurnal Zapadnoj Sibiri. – 2014. – Vol.3(52). – P.26-28. [In Russ] <https://s2.siteapi.org/2272b53cc9c3a55/docs/3lgbffmncbcw80gcso0kwwgwk4gwwwo>.
174. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. // WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
175. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. // WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
176. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. // Health Communications Australia: Melbourne, 2000.
177. James WPT, Chen C, Inoue S. Appropriate Asian body mass indices? // Obesity Review. – 2002. – Vol.3. – P.139.
178. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. // The Lancet. – 2004. – Vol.1. – P.157-163.
179. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. // Gut. – 1999. – Vol.44. – P.47-54 [PMID: 9862825]
180. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. // Gastroenterology. – 2001. – Vol.120. – P.1588-1598 [PMID: 11375941].
181. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, et al. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. // Neurogastroenterol Motil. – 2009. – Vol.21. – P.796–806.

182. 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. – Vol.24(Suppl 1). – P.57–65.
183. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. // *Am J Physiol.* – 1991. – Vol.261. – P.G677-G684 [PMID: 1928353 DOI: 10.1152/ajpgi.1991.261.4.G677]
184. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2006. – Vol.290. P.G988-G997 [PMID: 16410365 DOI: 10.1152/ajpgi.00510.2005]
185. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. // *Gut.* – 2008. – Vol.57. – P.405-423 [PMID: 17895358 DOI: 10.1136/gut.2007.127993]
186. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2015. – Vol.27. – P.160–174.
187. Морозов С.В. Опросник GERD-Q – новый инструмент диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для врача общей практики. // *Академический журнал Западной Сибири.* - 2014. – Том3(52). - С.26-8.
188. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. // *Методические рекомендации:—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.—36 с.*
189. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.—72 с.
190. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. // *Curr Opin Lipidol.* – 2002. Vol.13(1). – P.3-9. doi: 10.1097/00041433-200202000-00002. PMID: 11790957.

191. Морозов С.В., Коновалова М.Д., Исаков В.А. Пищевые паттерны у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью как инструмент поиска компонентов для создания функциональных пищевых продуктов. // Вопросы диетологии. – 2016. – Т.6(2). – С.5-13
192. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. // J Am Diet Assoc. – 1995. – Vol.95(10). – P.1103-1108. doi: 10.1016/S0002-8223(95)00300-2. [PMID: 7560680].
193. Химический состав российских пищевых продуктов. Справочник. Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. - М.: ДеЛи принт, 2002
194. Kozlov I.B., Vatazin A.V., Kildushevsky A.V., Zulkarnaev A.B., Fedulkina V.A., Faenko A.P., Yazdovsky V.V., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Analysis of expression of immune system genes that are responsible for activation and inhibition of T-cell immune response in renal transplant recipients after extracorporeal photochemotherapy. // Immunologiya. – 2020. – Vol.41(1). – P.20-30 [in Russ] DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-20-30
195. Katkova NYu, Bodrikova OI, Sergeeva AV, Bezrukova IM, Pokusaeva KB. The local immune profile of the woman and different scenarios of preterm delivery. // Bulletin of RSMU. – 2017. – Vol.3: 53–57 [In Russ]. DOI: 10.24075/brsmu.2017-03-07.
196. <https://patenton.ru/patent/RU2552310C2> World Wide Web document. Accessed 05.11.2021
197. Медик В.А. Математическая статистика в медицине // М.: Финансы и статистика. – 2007. – 798 с.
198. Oxford Handbook of Medical Statistics / J. Peacock, P. Peacock. (Ed.) – Oxford University Press. – 2011. — 544 P.
199. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространённости Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1. – С. 20-30.

200. Морозов С.В., Ставраки Е.С., Исаков В.А. Распространённость изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №12. – С. 17-23.
201. Кучерявый Ю.А., Калягин И.Е., Морозов С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин. Есть ли особенности? // Проблемы женского здоровья. – 2012. – 1(7). – С. 61-67.
202. Морозов С.В., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль индекса массы тела в патогенезе и лечении. // Вопросы диетологии. – 2011. – №1(1). – С. 46-49.
203. Морозов С.В. Роль алиментарного фактора в патогенезе и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Вопросы питания. – 2012– №4 (81). – С. 42-47.
204. Морозов С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении. // Вопросы питания. – 2013. – 82, №5 – С.10 - 22.
205. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в России. // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, №5. – С. 45
206. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Вопросы питания. – 2016. – т. 85. – №4. – С. 35-45.
207. Кайбышева В.О., Морозов С.В., Исаков В.А., Шаповальянц С.Г. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: роль и значение манометрии пищевода высокого разрешения. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – 158(10). – С.: 10–21. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-10-21
208. Морозов С.В., Кропачев В.С., Исаков В.А. Взаимосвязь количества и типов гастроэзофагеальных рефлюксов с рационом питания: корреляционный

- анализ. // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 1, выпуск 3. – С. 5 DOI: 10.17116/dokgastro20198013004
209. Morozov S, Isakov V. Diet and gastroesophageal reflux. Correlation analysis // Turk J Gastroenterol. – 2019. – 30(Suppl 3). – P.: S805 DOI: 10.5152/tjg.2019.050919
210. Morozov S, Kropochev V, Isakov V. Correlation analysis between major food groups' consumption and the results of 24-hours oesophageal pH-impedance studies. // Diseases of the Esophagus. – 2021. –34(Supplement_1). – P: doab052.622. DOI: 10.1093/dote/doab052.622.
211. Isakov V.A., Morozov S.V., Pilipenko V.I. Innovative approaches to study food patterns in functional gastrointestinal disorders. // Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. – 2020. – 89 (4). – P.: 172–185.
212. Крочев В.С., Морозов С.В., Ланцева М.А., Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования. // Терапевтический архив. – 2020. – 92(8). – С.:66-72. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000760
213. Бородина Г.В., Морозов С.В., Эрдес С.И. Роль пищевых паттернов в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков с различными показателями индекса массы тела. // Вопросы детской диетологии. – 2019. – 17(4). – С: 15–23. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-4-15-23
214. Morozov S.; Kropochev V. Types and number of gastroesophageal reflux episodes correlate with nutritional patterns. // Neurogastroenterology & Motility. – 2019. – 31. – P.: e13671 DOI: 10.1111/nmo.13671
215. Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. // World J Gastroenterol. – 2018. – 24(21). – P.: 2291-2299. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2291

216. Morozov S. Letter: dietary fibre benefits for the oesophagus—physical rather than metabolic action? // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – 49. – P.:1367–1368. DOI: 10.1111/apt.15233.
217. Morozov S., Isakov V. The Effect of Diet Composition Change on High-Resolution Oesophageal Manometry Metrics in Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Patients. // *Current Developments in Nutrition.* – 2020. – 4(Supplement_2). – P.: 54. DOI 10.1093/cdn/nzaa040_054.
218. Morozov S, Isakov V. The influence of change of diet composition on esophageal motility patterns in patients with non-erosive GERD. // *Diseases of the Esophagus.* – 2020. – 33(Supplement_1). – P.: doaa087.157. DOI: 10.1093/dote/daaa087.157.
219. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2013. – 1. – С.: 6-12.
220. Палеев Н.Р., Исаков В.А., Черейская Н.К., Иванова О.В., Морозов С.В., Терещенко С.Г., Великанов Е.В. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы у пожилых. // *Клиническая геронтология.* –2006. – 12(8). – С.: 10-15.
221. Епачинцева А.С., Ашуров З.М., Осипенко Е.В., Державина Н.А., Исаков В.А., Морозов С.В., Гибадуллина Л.В. Роль антирефлюксной терапии в комплексном лечении пациентов с доброкачественными заболеваниями гортани. // *Российская оториноларингология.* – 2008. – S3. – С: 396-399.
222. Морозов С.В., Гибадуллина Л.В., Епанчинцева А.С., Исаков В.А., Свистушкин В.М. Оценка высокого гастроэзофагеального рефлюкса для диагностики оториноларингологических проявлений ГЭРБ. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – №9. – С.: 15-23.
223. Епанчинцева А.С., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Исаков В.А., Морозов С.В., Шабаров В.Л. Фактор высокого гастроэзофагеального

- рефлюкса в развитии различных форм хронического фарингита. // Российская оториноларингология. – 2010. –48(5). – С.: 11-15
224. Морозов С.В., Гибадуллина Л.В., Епанчинцева А.С., Исаков В.А., Свистушкин В.М. Оптимизация диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов и ГЭРБ. /// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – 8. – С.: 8-18.
225. Кукушкина М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Роль комбинированной 24х-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – 7. – С.: 91-96.
226. Morozov S., Sentsova T. Local expression of proinflammatory cytokines genes in patients with gastroesophageal reflux disease and its association with types and number of gastroesophageal refluxes. // Gastroenterology. – 2022. – 162(7 Supplement S). – P.:252. DOI: 10.1016/S0016-5085(22)60600-0
227. Morozov S., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. // World J Clin Cases. – 2022. – 10(26). – P.: 9254-9263 DOI: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254
228. Morozov S.V., Sentsova T.B., Isakov V.A. Analysis of local expression of inflammatory cytokines genes in patients with gastroesophageal reflux disease and its association with types and number of gastroesophageal refluxes. // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2022. – 9. – P.:65-73. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-65-73
229. Морозов С.В. Взаимосвязь экспрессии генов провоспалительных цитокинов с количеством и типом гастроэзофагеальных рефлюксов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. // Терапевтический архив. – 2022. – 94(2, Приложение). – С.: 299-300. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201385
230. Морозов С.В., Ворожко И.В. Взаимосвязь нейрокинина А и субстанции Р с показателями моторики пищевода у больных гастроэзофагеальной

- рефлюксной болезнью. // *Consilium Medicum*. – 2023. – 25 (Приложение). – С.: 15 DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202120
231. Morozov S., Vorozhko I., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: association of gene expression of inflammatory cytokines with multichannel intraluminal pH-impedance data. // *United European Gastroenterology Journal*. – 2022. –10 (S8). – P.:474 DOI: 10.1002/ueg2.12290
232. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2014. – Т.1–2. - С.2–14.
233. Национальный проект «Здравоохранение». <http://government.ru/rugovclassifier/831/events/> Доступ проверен 15.02.2023.
234. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol.154(2). – P.267-276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28780072; PMCID: PMC5797499.
235. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232473.
236. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2003. – Vol.18. – P.595–604.
237. Spantideas N, Drosou E, Bougea A, et al. Gastroesophageal reflux disease symptoms in the Greek general population: prevalence and risk factors. // *Clin Exp Gastroenterol*. – 2016. – Vol.9. - P.143–149.
238. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. // *Gut*. – 2014. – Vol.63(6). – P.871-880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23853213; PMCID: PMC4046948.

239. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. // *Gut*. – 2008. – Vol.57(10). – P.1354-1359. doi: 10.1136/gut.2007.145177. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18424568.
240. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NJ, Agreus L. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. // *Aliment Pharmacol Ther*. –2006. – Vol.15;23(12). – P.1725-1733. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02952.x. PMID: 16817916.
241. Буторин Н.Н., Ржавичева О.С, Хоменко О.В. и др. Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия // *РЖГГК*. - 2010. - № 2. - С. 39-43.
242. Цуканов В.В., Хоменко О.В., Ржавичева О.С. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири // *РЖГГК*. - 2009. - № 3. - С. 38-41.
243. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. - Новосибирск, 2000. -165 с.
244. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Мананников И.В. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования) // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — Т. 1. — С. 164–165.
245. Bor S., Lazebnik L.B., Kutarcioglu G. et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in Moscow // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40, Suppl. 4. — S199.
246. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани // *Практическая медицина*. - 2011. - № 1. - С. 82-85.
247. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной

- рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. - 2011. - № 1. - С. 45-50.
248. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. // *Am J Epidemiol.* – 2005. - Vol.1(162). - P:1050-1061. doi: 10.1093/aje/kwi325. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16221805.
249. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. // *Gastroenterology.* – 2004 – Vol.126(7). – P.1692–1699. [PubMed: 15188164].
250. Rajendra S, Ackroyd R, Robertson IK, Ho JJ, Karim N, Kutty KM. Helicobacter pylori, ethnicity, and the gastroesophageal reflux disease spectrum: a study from the East. // *Helicobacter.* – 2007. - Vol.12(2). – P.177-83. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00489.x. PMID: 17309756.
251. Tack J, Vantrappen G. The aging oesophagus. // *Gut.* – 1997. Vol.41(4). – P.422-424. doi: 10.1136/gut.41.4.422. PMID: 9391234; PMCID: PMC1891523.
252. Hollis JB, Castell DO. Esophageal function in elderly man. A new look at "presbyesophagus". // *Ann Intern Med.* – 1974. – Vol.80(3). – P.371-374. doi: 10.7326/0003-4819-80-3-371. PMID: 4816179.
253. Лазебник Л.Б. Диагностика и лечение ГЭРБ у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С.: 16-20.
254. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. // *Am J Gastroenterol.* – 1988. – Vol.83. – P.633–636.
255. Aanen M.C., Bredenoord A.J., Smout A.J. Effect of dietary sodium chloride on gastro-oesophageal reflux: a randomized controlled trial. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2006. - Vol. 41(10). – P.1141–1146.
256. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. // *Am J Dig Dis.* – 1976. Vol.21(11). – P.953–956.

257. Maev IV, Yurenev GL, Mironova EM, Yureneva-Thorzhevskaya TV. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. // *Ter Arkh.* – 2019. Vol.91(2). – P.126-133. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000099. PMID: 31094183.
258. Coleman HG, Murray LJ, Hicks B, Bhat SK, Kubo A, Corley DA, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. // *Value in health: the journal of the International Society for pharmacoeconomics and Outcomes Research.* – 2013. – Vol.16(4). – P.588-598.
259. Morozov S.V. Role of alimentary factor in gastroesophageal reflux disease pathogenesis and treatment. // *Problems of Nutrition.* - 2012. - № 4. - p. 42-47.
260. Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018- Vol.1411(1). – P.5-20. doi: 10.1111/nyas.13398. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763833; PMCID: PMC5788721.
261. Hemke R, Buckless C, Torriani M. Quantitative Imaging of Body Composition. // *Semin Musculoskelet Radiol.* – 2020. – Vol.24(4). -P.375-385. doi: 10.1055/s-0040-1708824. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32992366.
262. Blue MNM, Tinsley GM, Ryan ED, Smith-Ryan AE. Validity of Body-Composition Methods across Racial and Ethnic Populations. // *Adv Nutr.* – 2021. – Vol.12(5). – P.1854-1862. doi: 10.1093/advances/nmab016. PMID: 33684215; PMCID: PMC8528114.
263. Fedewa MV, Nickerson BS, Tinsley GM, Esco MR, Dunbar EG, Boucher AG, DeLeon RM. Examining Race-Related Error in Two-Compartment Models of Body Composition Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *J Clin Densitom.* – 2021. – Vol.24(1). – P.156-168. doi: 10.1016/j.jocd.2019.10.002. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31810770.
264. Schutz Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 2004. Vol.28 (Suppl 4). – P.S3-S11. doi: 10.1038/sj.ijo.0802852. PMID: 15592484.

265. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. // *Eur J Epidemiol.* – 2022. – Vol.37(7). – P.747-754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119566; PMCID: PMC9329382.
266. Rai S, Kulkarni A, Ghoshal UC. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux disease in the Indian population: A meta-analysis and meta-regression study. // *Indian J Gastroenterol.* – 2021. – Vol.40(2). – P.209-219. doi: 10.1007/s12664-020-01104-0. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33409947.
267. Chen Y, Chen C, Ouyang Z, Duan C, Liu J, Hou X, Bai T. Prevalence and beverage-related risk factors of gastroesophageal reflux disease: An original study in Chinese college freshmen, a systemic review and meta-analysis. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2022. – Vol.34(5). – P.e14266. doi: 10.1111/nmo.14266. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34585480.
268. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health 2018; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018 Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Global+Status+Report+on+Alcohol+and+Health+2018&author=WHO&publication_year=2018
269. WHO Regional Office for Europe. Status Report on Alcohol Consumption, Harm and Policy Responses in 30 European Countries 2019; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2019. Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Status+Report+on+Alcohol+Consumption,+Harm+and+Policy+Responses+in+30+European+Countries+2019&author=WHO+Regional+Office+for+Europe&publication_year=2019
270. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, Drinking Pattern, and Chronic Disease. // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14(9). – P.1954. doi: 10.3390/nu14091954. PMID: 35565924; PMCID: PMC9100270.
271. Pan J, Cen L, Chen W, Yu C, Li Y, Shen Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Alcohol Alcohol.* – 2019. – Vol.54(1). – P.62-69. doi: 10.1093/alcalc/agy063. PMID: 30184159.

272. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. // *Circulation*. – 2011. – Vol.123(24). – P.2870-2891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968735. [PMID: 21690503; PMCID: PMC6261290]
273. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. // *Circulation*. – 2016. – Vol.133(2). - P.187-225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585. [PMID: 26746178; PMCID: PMC4814348].
274. El-Serag H. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. // *Gut*. – 2005. – Vol.54(1). - P11-17. doi: 10.1136/gut.2004.040337
275. Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Yousefi M, Mehrabani D, Zare N, Heydari ST. Risk factors of gastroesophageal reflux disease in Shiraz, southern Iran. // *World J Gastroenterol*. – 2007. – Vol.13(41). – P.5486-5491. doi: 10.3748/wjg.v13.i41.5486. [PMID: 17907293; PMCID: PMC4171284].
276. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2006. – Vol.23(1). – P.169-174. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02727.x. [PMID: 16393294].
277. Kumar S, Sharma S, Norboo T, Dolma D, Norboo A, Stobdan T, Rohatgi S, Munot K, Ahuja V, Saraya A. Population based study to assess prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in a high altitude area. // *Indian J Gastroenterol*. – 2011. – Vol.30(3). – P.135-43. doi: 10.1007/s12664-010-0066-4. [PMID: 21181325].
278. Keshteli AH, Shaabani P, Tabibian SR, Saneei P, Esmailzadeh A, Adibi P. The relationship between fruit and vegetable intake with gastroesophageal reflux disease in Iranian adults. // *J Res Med Sci*. – 2017. – Vol.22. – P.125. doi: 10.4103/jrms.JRMS_283_17. eCollection 2017. [PubMed PMID: 29259636; PubMed Central PMCID: PMC5721491].

279. O'Grady J, Shanahan F. Letter: dietary fibre benefits for the oesophagus-physical rather than metabolic action? Authors' reply. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol.49(10). – P.1368-1369. doi: 10.1111/apt.15238. PMID: 31016771.
280. O'Grady J, O'Connor EM, Shanahan F. Review article: dietary fibre in the era of microbiome science. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol.49. – P.506-515.
281. Wirth MD, Hébert JR, Shivappa N, Hand GA, Hurley TG, Drenowatz C, McMahon D, Shook RP, Blair SN. Anti-inflammatory Dietary Inflammatory Index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. // *Nutr Res.* – 2016. – Vol.36(3). – P.214-219. doi: 10.1016/j.nutres.2015.11.009. [PMID: 26923507; PMCID: PMC4773655].
282. Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. // *J Am Diet Assoc.* – 1996. – Vol.96(8). – P.785-791. doi: 10.1016/S0002-8223(96)00217-9. PMID: 8683010.
283. U.S. Department of Health and Human Services. NIH. 2020–2030 Strategic Plan for NIH Nutrition Research, May 2020. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/strategic-plan-nih-nutrition-research/>
284. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2005. – Vol.114(3). – P.177-182.
285. Koufman JA, Wiener GJ, Wallace CW, et al. Reflux laryngitis and its sequela. // *J Voice* – 1988. – Vol.2. – P.78–79.
286. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1995. – Vol.104. – P.550–555.
287. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // *Chest.*— 1993.— Vol. 103.— P. 1662–1669.
288. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. // *Am J Gastroenterol.* – 1997. – Vol.92. – P.825–829.

289. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol.157. – P.1058–1062.
290. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastro-esophageal reflux. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 1994. – Vol.149. – P.160–167.
291. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Prospective trial of omeprazole in the treatment of posterior laryngitis. // *Am J Med* 1994;96:321–6.
292. Koufman J.A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. // *Laryngoscope.* – 1991. – Vol.101. – P.1–78.
293. Smit C.F. Tan J., Devriese P.P. et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. // *Laryngoscope.* – 1998. – Vol.108.- P.299-302.
294. Fuchs KH, De Meester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. // *Surgery.* – 1987. – Vol.102. – P.575-580.
295. Pujol A, Grande L, Ros F, et al. Utility of inpatient 24-hour intraesophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. // *Dig Dis Sci.* – 1988. – Vol.33. – P.1134-1140.
296. McLauchlan G, Rawlings JM, Lucas ML, et al. Electrodes for 24-hour pH monitoring: a comparative study. // *Gut.* – 1987. – Vol.28. – P.935-939.
297. Emde C, Garner A, Blum AL. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations. // *Gut.* – 1987. – Vol.28. – P.1177–1188.
298. Vincent D.A. Jr, Garrett J.D., Radionoff S.L. et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. // *J Voice.* – 2000. – Vol.14. – P.247-254.
299. Shaker R., Milbrath M., Ren J. et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol.109. - P.1575-1582.

300. Ylitalo R., Lindestad P.A., Ramel S. Symptoms, laryngeal findings and 24-hours pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. // *Laryngoscope*. – 2001. – Vol.111. – P.1735-1741.
301. Yevsyutina Yu.V., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Systemic immune response at gastroesophageal reflux disease. // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2015. – Vol.25(5). – P.32-38.
302. Isomoto H, Inoue K, Kohno S. Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. // *Scand J Gastroenterol*. – 2007. – Vol.42(3). – P.410-411. doi:10.1080/00365520600931469
303. Zhong YQ, Lin Y, Xu Z. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading. // *Dig Dis Sci*. – 2011. – Vol. 56(10). – P.2865-2870. doi:10.1007/s10620-011-1696-9
304. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, et al. Interleukin-1beta and interleukin-8 expression correlate with the histomorphological changes in esophageal mucosa of patients with erosive and non-erosive reflux disease. // *Digestion*. – 2009. – Vol.79(3). – P.186-195. doi:10.1159/000211714
305. Zavala-Solares MR, Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, et al. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. // *BMC Gastroenterol*. – 2021. – Vol.21(1). – P.201. Published 2021 May 3. doi:10.1186/s12876-021-01707-7.
306. Wang C, Hunt RH. Precise role of acid in non-erosive reflux disease. // *Digestion*. – 2008. – Vol.78(Suppl 1). – P.31-41. doi:10.1159/000151253.
307. Belova O.V, Arion V.O., Sergienko V.I. The role of cytokines in immunological function of skin. // *Immunopatologija, allergologija, infektologija*. – 2008. – Vol.1. – P.41-55. [In Russ]

308. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. // *Clin Exp Med.* – 2006. – Vol.6(1). – P.13-19. doi:10.1007/s10238-006-0088-5.
309. Glotov A.V., Potudanskaya M.G., ed. *Fundamentals of Immunology, Immunogenetics and immunobiotechnology: Textbook.* Omsk: Omsk State Univ.: 2009. [In Russ]
310. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev YV. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. // *Lab Invest.* – 2017. – Vol.97(1). – P.4-13. doi:10.1038/labinvest.2016.116
311. Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L., ed. *Actual matters of immunology: system of cytokines, biological value, genetic polymorphism, methods of detection: Textbook.* Chelyabinsk: Tsitsero; 2016. [In Russ]
312. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. // *Nat Rev Immunol.* – 2018. – Vol.18(7). – P.454-466. doi:10.1038/s41577-018-0006-6
313. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Lucendo AJ. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: still a valid diagnosis? // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2017. – Vol.33(4). – P.285-292. doi: 10.1097/MOG.0000000000000371. PMID: 28445189.
314. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol.145(1). – P.38-45. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.027. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31705907; PMCID: PMC6981295.
315. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol.158(4). – P.840-851. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31836530; PMCID: PMC8063595.
316. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E,

- Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol.155(4). – P.1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30009819; PMCID: PMC6174113.
317. Rettura F, Bronzini F, Campigotto M, Lambiase C, Pancetti A, Berti G, Marchi S, de Bortoli N, Zerbib F, Savarino E, Bellini M. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Management Update. // *Front Med (Lausanne)*. – 2021.- Vol.8. – P.765061. doi: 10.3389/fmed.2021.765061. PMID: 34790683; PMCID: PMC8591082.
318. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. // *Med Clin North Am*. – 2019. – Vol.103(1). – P.15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30466671; PMCID: PMC6260943.
319. Reynolds JC, Ouyang A, Cohen S. A lower esophageal sphincter reflex involving substance P. // *Am J Physiol*. – 1984. – Vol.246(4 Pt 1). – P.G346-54. doi: 10.1152/ajpgi.1984.246.4.G346. PMID: 6202152.
320. Kohrogi H, Hamamoto J, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, Ando M. The role of substance P release in the lung with esophageal acid. // *Am J Med*. - 2001. – Vol.111(Suppl 8A). – P.25S-30S. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00859-2. PMID: 11749920.
321. Sacco O, Silvestri M, Ghezzi M, Capizzi A, Rossi GA. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. // *Respir*

- Med. – 2018. – Vol.143. – P.42-47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.011. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30261991.
322. Nakanishi S. Molecular mechanisms of intercellular communication in the hormonal and neural systems. // *IUBMB Life*. – 2006. – Vol.58(5-6). – P.349-57. doi: 10.1080/15216540600746385. PMID: 16754330.
323. Fernández C, Debeljuk L, Díaz E, Díaz B. Age differences in neurokinin A and substance P from the hypothalamus, pituitary, pineal gland, and striatum of the rat. Effect of exogenous melatonin. // *Peptides*. – 2002. – Vol.23(5). – P.941-945. doi: 10.1016/s0196-9781(02)00008-6. PMID: 12084526.
324. Patel BA, Patel N, Fidalgo S, Wang C, Ranson RN, Saffrey MJ, Yeoman MS. Impaired colonic motility and reduction in tachykinin signalling in the aged mouse. // *Exp Gerontol*. – 2014. – Vol.53. – P.24-30. doi: 10.1016/j.exger.2014.02.007. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24560671.
325. Alcala Gonzalez LG, Oude Nijhuis RAB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Normative reference values for esophageal high-resolution manometry in healthy adults: A systematic review. // *Neurogastroenterol Motil*. – 2021 – Vol.33(1). – P.e13954. doi: 10.1111/nmo.13954. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32715569.
326. Тутельян В.А., Каганов Б.С., Гаппаров М.М.Г., Батулин А.К., Исаков В.А., Шарафетдинов Х.Х., Погожева А.В., Зайнудинов З.М., Васильев А.В. Система многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса "Нутритест-ИП" как важный фактор клинического обследования и мониторинга состояния здоровья человека. // *Российский медицинский журнал*. - 2009.- № 5. - С.33-38.
327. Методические рекомендации «Мониторинг пищевого статуса с использованием современных методов нутриметабомики и оптимизации диетотерапии при внутренней патологии» /М., 2006 – 36с.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблицы.

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторику пищевода и проявления ГЭРБ.

Таблица 2. Результаты исследований, оценивавшие взаимосвязь различных вариантов «паттернов» питания и проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таблица 3. Значения индекса массы тела, используемые для определения соответствия массы тела росту

Таблица 4. Распространённость изжоги с различной частотой возникновения среди респондентов

Таблица 5. Средний возраст пациентов в зависимости от наличия изжоги и частоты возникновения изжоги

Таблица 6. Распределение частоты различной частоты возникновения изжоги среди лиц обоих полов в различных возрастных группах

Таблица 7. Распространенность изжоги различной интенсивности у респондентов различных возрастных групп.

Таблица 8. Значения уровней статистической значимости различий при сравнении распространенности изжоги с частотой возникновения 1 раз в неделю и более в различных возрастных группах.

Таблица 9. Значения уровней статистической значимости различий при сравнении распространенности изжоги с частотой возникновения 2 раза в неделю и более в различных возрастных группах.

Таблица 10. Демографические данные и результаты антропометрических исследований больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Таблица 11. Результаты данных биоимпедансометрии больных ГЭРБ с различным индексом массы тела.

Таблица 12. Результаты корреляционного анализа (коэффициенты корреляции по Спирмену) между показателями состава тела, демографическими данными и клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Таблица 13. Результаты оценки фактического питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от значений индекса массы тела.

Таблица 14. Примерный однодневный рацион варианта низкокалорийной диеты.

Таблица 15. Состав буфетной продукции

Таблица 16. Примерный однодневный рацион основного варианта стандартной диеты, использовавшегося в исследовании.

Таблица 17. Примерное однодневное меню высокобелковой диеты (ВБД)

Таблица 18. Состав смеси для энтерального питания, использовавшейся для модификации рациона больных ГЭРБ с дефицитом массы тела.

Таблица 19. Оценка динамики симптомов у больных ГЭРБ через 4 недели лечения.

Таблица 20. Динамика антропометрических показателей у больных ГЭРБ с различными показателями индекса массы тела через 4 недели лечения

Таблица 21. Динамика показателей биоимпедансометрии в группах больных ГЭРБ с различным индексом массы тела через 4 недели лечения

Таблица 22. Данные по динамике симптомов у больных ГЭРБ через 8 недель лечения.

Таблица 23. Динамика показателей биоимпедансометрии в группах больных ГЭРБ с различным индексом массы тела через 8 недель лечения

Таблица 24. Данные эндоскопического обследования до начала лечения у больных ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в группах, подверженных комбинированной терапии и медикаментозному лечению.

Таблица 25. Характеристика групп обследуемых

Таблица 26. Данные оценки фактического питания у пациентов исследуемых групп

Таблица 27. Показатели суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода в исследуемых группах.

Таблица 28. Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и анализируемыми параметрами суточной пищеводной рН-импедансометрии

Таблица 29. Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и анализируемыми параметрами манометрии пищевода высокого разрешения

Таблица 30. Данные анализа демографических показателей пациентов, вошедших в основную и контрольную группу, результатов анализа фактического питания и суточной пищеводной рН-импедансометрии

Таблица 31. Оценка потребления основных групп продуктов

Таблица 32. Анализ взаимосвязи структуры потребления отдельных групп продуктов и результатов суточной пищеводной рН-импедансометрии (приведены данные корреляционных коэффициентов R по Спирмену).

Таблица 33. Демографические данные и исходные результаты обследований исследуемой группы

Таблица 34. Результаты оценки эффективности использования пищевых волокон в составе рациона больных неэрозивной формой ГЭРБ.

Таблица 35. Частота выявления отоларингологических заболеваний у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таблица 36. Взаимоотношение ДЧ и ДС суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов и ГЭРБ при различном количестве зарегистрированных за сутки ВГЭР

Таблица 37. Взаимоотношение чувствительности и специфичности при использовании различных пороговых уровней средних значений рН в верхней трети пищевода за сутки для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов с ГЭРБ

Таблица 38. Характеристики при использовании различных пороговых значений длительности рН<4 на уровне верхней трети пищевода за сутки для диагностики взаимосвязи патологии ЛОР органов с ГЭРБ

Таблица 39. Частота выявления высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных различными формами хронического фарингита, резистентного к проводимой стандартной терапии

Таблица 40. Оценка эффективности лечения ингибиторами протонного насоса больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии, у которых был выявлен высокий гастроэзофагеальный рефлюкс

Таблица 41. Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии у пациентов исследуемых групп

Таблица 42. Результаты анализа локальной экспрессии генов в группах эрозивного эзофагита и неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таблица 43. Значения корреляционных коэффициентов (R по Спирмену) при исследовании взаимосвязи между показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии и экспрессией генов, отвечающих за реализацию локального воспалительного ответа.

Таблица 44. Основные характеристики группы больных, принявших участие в исследовании взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

Таблица 45. Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения больных, принявших участие в исследовании взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

Таблица 46. Результаты исследования концентраций молекулярных факторов сыворотки крови у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Таблица 47. Результаты корреляционного анализа (значения коэффициента корреляции R по Спирмену) между концентрацией молекулярных факторов сыворотки крови, демографическими данными, наличием рефлюкс-эзофагита и

показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Таблица 48. Результаты корреляционного анализа (значения коэффициента корреляции R по Спирмену) между концентрацией молекулярных факторов сыворотки крови и данными манометрии пищевода высокого разрешения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Рисунки

Рисунок 1. Результаты анализа ежегодного количества публикаций при выполнении запроса по ключевым словам «gastroesophageal reflux disease» в поисковой системе PubMed

Рисунок 2. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с частотой возникновения не реже 1 раза в неделю

Рисунок 3. Монреальская классификация проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Рисунок 4. Механизмы формирования внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Рисунок 5. Взаимосвязь симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с избытком массы тела и ожирения

Рисунок 6. Опросник GERD-Q

Рисунок 7. Схема определения стадии ГЭРБ по Лос-анджелесской классификации 1999 г.

Рисунок 8А. Лицевая сторона анкеты для самостоятельного заполнения пациентом, применявшаяся в ходе исследования АРИАДНА

Рисунок 8Б. Вопросная часть анкеты для самостоятельного заполнения пациентом, применявшаяся в ходе исследования АРИАДНА

Рисунок 9. Дизайн открытого одноцентрового проспективного исследования по оценке эффективности использования стандартных диет в зависимости от исходных нарушений пищевого статуса пациента.

Рисунок 10. Дизайн и схема набора пациентов в исследование оценки алиментарных факторов риска нарушений моторики пищевода.

Рисунок 11. Дизайн исследования влияния пищевых волокон на моторику пищевода больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Рисунок 12. Схема расположения датчиков рН-зонда для регистрации высокого гастроэзофагеального рефлюкса.

Рисунок 13. Схема включения пациентов в исследование и отбор данных для проведения анализа распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Рисунок 14. Распределение количества доступных конечному анализу анкет по городам России.

Рисунок 15. Распространённость симптома изжоги по городам России (на 1000 населения)

Рисунок 16. Распределение частоты возникновения изжоги среди испытывавших симптом респондентов

Рисунок 17. Распространённость различной частоты изжоги среди всех респондентов в городах, где проводилось исследование

Рисунок 18. Частота встречаемости изжоги в различных возрастных группах

Рисунок 19. Распространённость изжоги в возрастных группах из расчета на количество опрошенных соответствующего пола и возраста

Рисунок 20. Распространённость изжоги с различной частотой возникновения в возрастных группах пациентов

Рисунок 21. Распределение относительных частот условий возникновения изжоги среди мужчин и женщин.

Рисунок 22. Распределение факторов, провоцирующих изжогу среди лиц различных возрастных групп

Рисунок 23. Схема набора участников исследование.

Рисунок 24. Взаимосвязь между значениями наличием эрозивного эзофагита и значениями индекса массы тела у больных ГЭРБ

Рисунок 25. Схема отбора пациентов в исследование.

Рисунок 26. Структура потребления групп продуктов больными ГЭРБ и пациентами контрольной группы.

Рисунок 27. Схема включения пациентов в исследование влияния пищевых волокон на показатели моторики и течение заболевания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Рисунок 28. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ в зависимости от количества зарегистрированных высоких гастроэзофагеальных рефлюксов за сутки.

Рисунок 29. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ при различных уровнях средних значений рН в верхней трети пищевода за сутки.

Рисунок 30. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности суточной рН-метрии для диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов с ГЭРБ при различных значениях времени с рН менее 4 на уровне верхней трети пищевода за сутки.

Рисунок 31. Схема включения пациентов в исследование значимости определения высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии.

Рисунок 32. Схема набора пациентов в исследование оценки экспрессии генов, отвечающих за воспалительный ответ слизистой оболочки пищевода и её взаимосвязи с показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Рисунок 33. Схема отбора участников исследования.

Рисунок 34. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (в соответствии с определением Монреальского соглашения) среди населения различных регионов планеты.

Рисунок 35. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП1.

Рисунок 36. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП2.

Рисунок 37. Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП3.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Распространенность частой изжоги в Федеральных округах России

Анализ данных о распространенности частой (возникающей 2 и более раз в неделю) изжоги в федеральных округах России был проведен на основе результатов исследования в различных городах страны. Перечень федеральных округов и состав регионов внутри каждого из них, был составлен в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 13 мая 2000 года N 849 (с изменениями на 10 мая 2015 года, в действующей редакции на ноябрь 2022 года). Таким образом были получены совокупные выборки по 5 из 8 федеральных округов. Результаты анализа представлены в таблицах А1 и А2 и на рисунке А1.

Таблица А1. Анализ данных о распространенности частой изжоги в федеральных округах России.

Федеральные округа России*	Опрошено, n	Наличие частой изжоги, n
Центральный	5202	1208
Приволжский	4712	1080
Сибирский	1283	155
Уральский	1890	486
Южный	1434	353

Примечания – * – федеральные округа, в которых проводилось исследование; N – количество; частая изжога – возникновение симптома 2 и более раз в неделю.

Таблица А2. Результаты сравнения распространенности частой изжоги в Федеральных округах России (представлены значения статистической значимости различий *P*).

	ПФО	СФО	УФО	ЮФО
ЦФО	0,72	<0,0001	0,029	0,2683
ПФО	НК	<0,0001	0,0156	0,1824
СФО	0,0001	НК	<0,0001	<0,0001
УФО	0,0156	<0,0001	НК	0,4595

Примечания – цветом выделены статистически достоверные отличия; ЦФО – Центральный федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; НК – проведение сравнения некорректно.

В соответствии с данными, представленными в таблицах А1 и А2 и на рисунке А1, распространённость изжоги с частотой возникновения 2 и более раз в неделю оказалась минимальной в Сибирском федеральном округе (во всех случаях сравнения по этому показателю с другими округами характеризовались достоверными отличиями). Наиболее высокой распространённость симптома, возникающего с указанной частотой, оказалась – в Уральском федеральном округе – выявлены достоверные отличия по этому показателю со всеми округами, кроме Южного, где данные оказались сопоставимы.



Рисунок А1. Распространённость изжоги с частотой возникновения 2 и более раз в неделю в федеральных округах России.

Примечания – ФО – федеральный округ