

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тверской государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ДЖУЛАЙ Татьяна Евгеньевна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ  
С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор Чернин В.В.

Тверь – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>12</b>
1.1 Эпидемиологические особенности ГЭРБ и клинико- патогенетические варианты ее течения.....	12
1.2 Патогенетические особенности ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса .....	14
1.3 Факторы риска развития ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса .....	20
1.4 Дисплазии соединительной ткани и заболевания эзофагогастродуоденальной зоны.....	23
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>28</b>
2.1 Характеристика клинической когорты больных.....	28
2.2 Процедура сбора и анализа данных.....	31
2.3 Клиническое обследование больных.....	33
2.4 Оценка морфо-функционального состояния эзофагогастродуоденальной зоны.....	36
2.5 Оценка состояния эмоционально-личностной сферы больных.....	40
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>45</b>
3.1 Клинические особенности ГЭРБ–ДГЭР .....	45
3.1.1 Особенности течения ГЭРБ–ДГЭР.....	45
3.1.2 Клиническая характеристика ГЭРБ–ДГЭР.....	50
3.1.3 Морфологическая характеристика слизистой оболочки ЭГДЗ у больных ГЭРБ–ДГЭР .....	62

3.1.4 Показатели рН-метрии дистального отдела пищевода и моторно-эвакуаторной активности ЭГДЗ больных ГЭРБ–ДГЭР.....	66
3.2 Дисплазии соединительной ткани в клинике ГЭРБ–ДГЭР.....	69
3.2.1 Фенотипические и висцеральные признаки ДСТ у больных ГЭРБ–ГЭР.....	69
3.2.2 Висцеральные признаки ДСТ и прогнозирование развития ГЭРБ–ДГЭР.....	74
3.3 Эмоционально-личностная сфера больных ГЭРБ–ДГЭР.....	75
3.3.1 Особенности психического статуса больных ГЭРБ–ДГЭР.....	75
3.3.2 Типология отношения к болезни пациентов с ГЭРБ–ДГЭР.....	83
3.3.3 Особенности диссомний у больных ГЭРБ–ДГЭР.....	91
3.3.4 Качество жизни больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.....	95
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>101</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>119</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>121</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>123</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) оправдала прогноз на абсолютный рост заболеваемости в разных странах мира и относится к числу наиболее частых болезней пищеварения [82,180,183]. Международным и национальным сообществам терапевтов и гастроэнтерологов удалось выработать программные документы, четко определяющие систему взглядов на проблему ГЭРБ, на основе которых формируются клинические рекомендации и стандарты диагностики и лечения для детей и взрослых [24,103,117,179,214,218,233].

Однако, несмотря на несомненные достижения в теории и клинической практике, заболевание в ряде случаев протекает торпидно, со значительным снижением качества жизни пациентов, формированием серьезных осложнений и риском развития аденокарциномы пищевода [53,107,200], что требует дифференцированных подходов к лечению.

Стало очевидно, что ГЭРБ представляет собой гетерогенную группу патологических состояний, развитие которых происходит с участием разных механизмов [12,34,99,142,249]. В частности, рефлюкс-эзофагит (РЭ) – клинико-эндоскопическое проявление болезни – развивается как вследствие гастроэзофагеального (ГЭР), так и дуоденогастроэзофагеального (ДГЭР) патологических рефлюксов и сопровождается однотипными структурными изменениями в слизистой оболочке пищевода (СОП) и сходной клинической симптоматикой с преобладанием изжоги и регургитации [15,40,120,187,240,241,242]. При этом назначение лечения на основе кислотосупрессии эффективно преимущественно для пациентов с ГЭР. Развитие пищевода Барретта – предракового состояния пищевода – ассоциировано, прежде всего, с патологическим ДГЭР, что делает данный тип рефлюкса более опасным с точки зрения угрозы канцерогенеза [46,166,202,216,219,243,244].

## **Степень разработанности темы исследования**

Механизмы образования ДГР и ДГЭР, клинические и морфо-функциональные характеристики варианта ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР (ГЭРБ–ДГЭР), состояние эмоционально-личностной сферы больных, формирующей «внутреннюю картину» заболевания, изучены недостаточно, особенно при коморбидном течении заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ) и билиарного тракта. Исследования, отражающие эти аспекты проблемы, немногочисленны [115,116,124].

Современный клиницист пока не располагает возможностью прогнозировать, а, следовательно, и предотвращать развитие ГЭРБ–ДГЭР и ее осложнений. В этом направлении перспективна разработка индивидуальных лечебно-профилактических программ, адресованных людям молодого возраста с риском развития ГЭРБ. В их числе находятся лица с фенотипическими и висцеральными признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как основы анатомического дефекта зоны пищеводно-желудочного перехода – грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и недостаточности (халазии) кардии [60,156,199,252,262]. Однако роль ДСТ в генезе ГЭРБ и, в частности, ее варианта, ассоциированного с ДГЭР, еще предстоит уточнить.

Установление этиологических и предрасполагающих факторов, детальных особенностей клинических проявлений, патогенетических механизмов формирования ГЭРБ и РЭ при доминировании ДГЭР, а также возможности прогнозирования их развития у лиц с диспластозависимым фенотипом может решить важную научную задачу по оптимизации лечения, прогнозированию развития и профилактике данного варианта болезни.

### **Цель исследования:**

Выяснить клиничко-патогенетические особенности ГЭРБ–ДГЭР для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у данного контингента больных.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинических проявлений ГЭРБ–ДГЭР и коморбидной патологии органов пищеварения с учетом разной степени выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода.

2. Уточнить у больных ГЭРБ–ДГЭР распространенность фенотипических и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани и оценить их роль в качестве факторов, предрасполагающих к развитию данного варианта заболевания.

3. Выяснить у больных ГЭРБ–ДГЭР состояние эмоциональной сферы, личностного реагирования на болезнь, характер и структуру диссомний и составляющих качества жизни как характеристик «внутренней картины болезни» с учетом диспластозависимого фенотипа и выраженности рефлюкс-эзофагита.

4. Исследовать параметры и уточнить значение изменений рН в пищеводе и моторно-тонических расстройств эзофагогастродуоденальной зоны в развитии ГЭРБ–ДГЭР при разной степени выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода и с учетом имеющихся признаков дисплазии соединительной ткани.

5. На основе полученных данных определить прогностические факторы развития ГЭРБ–ДГЭР и выработать алгоритм диагностических действий в отношении лиц с диспластозависимым фенотипом.

**Научная новизна:**

1. Во взрослой популяции больных ГЭРБ–ДГЭР протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ, коморбидно с патологическими состояниями и заболеваниями билиарного тракта, способствующими формированию ДГР и ДГЭР.

2. Выраженность рефлюксного синдрома, типичного для ГЭРБ–ДГЭР, эмоциональное восприятие пациентом проявлений болезни, характер и выраженность

диссомнии, снижение качества жизни напрямую определяются степенью воспалительных и эрозивных изменений в СОП.

3. В формировании ДГЭР-ассоциированной ГЭРБ и РЭ первостепенное значение имеет сочетание рефлюкса смешанного состава и моторно-тонических расстройств на уровне пищеводно-желудочного перехода, антродуоденальной и дуоденоюнальной зон.

4. Предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР выступают висцеральные проявления ДСТ (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ, выявление которых у людей молодого возраста дает основания прогнозировать развитие заболевания и заблаговременно рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия.

### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

Результаты проведенного исследования расширяют представления о вариативности ГЭРБ при ее коморбидном течении с патологическими состояниями билиарного тракта и роли ДСТ в ее формировании для использования в разработке лечебно-профилактических программ у лиц с диспластозависимым фенотипом.

Разработан диагностический скрининг-набор фенотипических и висцеральных признаков ДСТ у взрослых лиц, которые сохраняются с возрастом, легко диагностируются при врачебном осмотре и рутинных инструментальных исследованиях. Установлено прогностическое значение таких висцеральных признаков ДСТ как ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря для формирования ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом. Определен алгоритм диагностических действий, направленных на выявление структурных предикторов развития ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Для решения поставленных задач были использованы клиничко-анамнестические, эндоскопические, гистологические, электрофизиологические, функциональные и психодиагностические методы обследования больных. В период с 2013 по 2016 гг. проведено обсервационное (аналитическое) одномоментное (поперечное) исследование с двухэтапной процедурой выборки клинической когорты больных ГЭРБ–ДГЭР – жителей Пролетарского и Центрального районов города Твери, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета. Материалы и методы исследования подробно изложены в соответствующем разделе рукописи.

Работа выполнена под руководством профессора кафедры факультетской терапии Тверского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, Заслуженного врача РФ В.В. Чернина на базе ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (главный врач – К.Л. Шахматов).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. ГЭРБ–ДГЭР в своем течении имеет ряд особенностей: протекает коморбидно с патологическими состояниями билиарного тракта; рефлюксный синдром сочетается с признаками билиарной диспепсии; в эмоционально-личностной сфере преобладают депрессивные, тревожные и ипохондрические тенденции, а также дезадаптивные типы личностного реагирования на течение болезни – тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический; часто имеют место легко и умеренно выраженные пресомнические и интрасомнические расстройства; качество жизни (КЖ) снижено в связи с необходимостью длительного лечения, инструментального обследования, соблюдения диеты, ограничения трудовой деятельности, проведения досуга и социальных контактов. Их клиническая выраженность определяется степенью воспалительных и эрозивных изменений в СОП.



2. У лиц с диспластозависимым фенотипом ГЭРБ–ДГЭР формируется на основе преморбидного сочетания анатомических характеристик органов пищеварительной системы в виде висцеральных признаков ДСТ – ГПОД, недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря.

3. В развитии ГЭРБ–ДГЭР помимо непосредственного действия рефлюксата смешанного состава патогенетическое значение имеют нарушения моторно-эвакуаторной активности ЭГДЗ в виде умеренно выраженного гипокинеза желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с преобладанием непропульсивной моторики в зоне антродуоденального и дуоденоюнального переходов.

4. При высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ диагностический алгоритм действий врача должен включать активный поиск висцеральных признаков ДСТ с инструментальной визуализацией органов пищеварения, обнаружение которых на этапе предболезни дает основания прогнозировать развитие ГЭРБ–ДГЭР и рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия – в первую очередь лицам молодого возраста.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования обеспечивает глубокий анализ научной литературы по теме исследования, достаточный объем сформированной клинической когорты больных, системный подход к выбору исследовательских методик, использование современных методов статистического анализа количественных и качественных параметров. Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автору принадлежит значительный вклад в разработку и реализацию дизайна исследования. Им самостоятельно проведен критический анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования, осуществлен набор когорты больных с выполнением им клинико-anamnestического, психодиагностиче-

ского исследований, проведения рН-метрии пищевода и электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ), создана электронная база данных, проведена статистическая обработка и интерпретация результатов, подготовка и публикация полученных результатов исследования. Личное участие в написании научных работ по теме диссертации – 85%.

### **Апробация материалов диссертации**

Диссертация обсуждена и апробирована на совместном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии и профессиональных болезней, внутренних болезней, педиатрии педиатрического факультета, детских болезней, микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. Диссертация единогласно рекомендована к защите.

Основные положения диссертации доложены на межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2013 г., 2016 г.); междисциплинарном медицинском научно-практическом форуме «Тверские чтения» (Тверь, 30 октября 2014 г.); II-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 15-16 сентября 2016 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (статей в журналах – 7, в том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; тезисов в материалах съездов и конференций – 13, в том числе опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ – 3).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения диссертационной работы внедрены в работу поликлиники ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи», поликлиники ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава РФ и используются в образовательном процессе на кафедре факультетской терапии на клинических практических занятиях со студентами 4-5 курсов лечебного факультета, интернами, ординаторами, аспирантами.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, его результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 19 рисунками. Список литературы включает 263 источника, в том числе 159 отечественных и 104 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Эпидемиологические особенности ГЭРБ и клинко-патогенетические варианты ее течения

Последние десятилетия прошли под знаком изучения разных аспектов проблемы ГЭРБ в разных странах мира, поскольку отмечен абсолютный рост числа страдающих этим заболеванием [24,82,179,183], причем он коснулся и детской популяции [117,157,165,196]. Уровень заболеваемости ГЭРБ в странах Европы и Северной Америке составляет 10-30% и выше, в азиатских странах он существенно ниже, но продолжает нарастать [175,176,186,190,192, 203,235,251].

Эпидемиологические исследования, проведенные в России, демонстрируют высокую частоту ГЭРБ: во взрослой популяции она достигает 20-30% без учета морфологической формы заболевания [85,93,97,133]. Верифицированные морфологическими методами признаки РЭ диагностируются несколько реже – в 8-10% случаев всех выполненных эндоскопий [143].

В последние годы актуальность проблемы ГЭРБ возросла в связи с ее полиморбидными сочетаниями с заболеваниями сердечно-сосудистой [50,72] и дыхательной систем [69,204,238], ожирением [11,144,221,237]. Их частая ассоциация, особенно у лиц старших возрастных групп [27,166], требует выработки единой лечебной стратегии.

Озабоченность ростом числа пациентов, испытывающих дискомфорт от изжоги, объяснима в аспекте канцерпревенции и развития пищевода Барретта. Это патологическое состояние формируется при метаплазии пищевого эпителия и ассоциировано с высоким риском аденокарциномы пищевода [54,243,244,256]. Однако в последние годы стали появляться отчеты о лонгитюдных наблюдениях

за больными с пищеводом Барретта, оспаривающие фатальный риск развития аденокарциномы пищевода [232].

Осложнения ГЭРБ и ассоциированные с ней внепищеводные заболевания и состояния, четко указанные «Монреальским определением и классификацией гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» [218], также требуют совершенствования профилактических и клинических подходов, включая канцерпревенцию, профилактику язвенных форм эзофагита и рубцовых стриктур [191,201,213], поражения ЛОР-органов и дыхательных путей [194,226].

В соответствии с Генвальским консенсусом (1997), ГЭРБ была признана самостоятельной нозологической единицей [179]. Она представляет хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся рефлюксом желудочного и/или дуоденального содержимого и развивающееся вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции ЭГДЗ с появлением беспокоящих пациента симптомов (изжога и регургитация) и/или развитием осложнений, при этом наиболее распространенным клинико-эндоскопическим проявлением болезни является РЭ. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ей присвоен шифр K21 и выделено две формы – ГЭР с эзофагитом (K21.0) и ГЭР без эзофагита (K21.9).

«Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний» (V Московское соглашение) регламентируют установление диагноза ГЭРБ на основании наличия классического рефлюксного синдрома, при эндоскопической и гистологической верификации морфологических изменений СОП, соответствующих картине РЭ дистального отдела пищевода, при инструментальном обнаружении признаков рефлюкса в пищевод содержимого желудка (рН-мониторинг, импеданс-рН-мониторинг, манометрия пищевода) либо при положительных терапевтических тестах с использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) и альгинатов.

Клинически А.Н. Soll и R. Fass [249] выделяют две формы ГЭРБ. Первая из них протекает без эзофагита, для нее типичны преимущественно нормальное давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и дневные постпрандиаль-

ные эпизоды ГЭР вследствие его транзиторных расслаблений. Реже встречается форма заболевания (20% случаев) с эрозивным РЭ, ассоциированная с ночным ГЭР при снижении давления в зоне НПС.

Д.С. Бордин [12] обосновал существование варианта РЭ, в основе патогенеза которого лежит патологический ГЭР, ассоциированный с высокой концентрацией конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в слизистой оболочке дистального пищевода, а также вариант ГЭРБ, ведущим механизмом патогенеза которого является психическая дезадаптация пациента.

М.А. Осадчук и соавт. [119] помимо эрозивной и неэрозивной форм ГЭРБ выделяют и рефрактерную, протекающую с более выраженной гиперплазией нейроэндокринных клеток.

Е.В. Секарева [124] предложила учитывать преимущественный тип рефлюкса в пищевод – ГЭР и ДГЭР, доказав клиническое и патогенетическое своеобразие этих вариантов.

## **1.2 Патогенетические особенности ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса**

Сегодня не вызывает сомнений, что в патогенезе РЭ при ГЭРБ ведущая роль принадлежит пептическому фактору, связанному с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод и расстройствами моторно-тонической деятельности зоны пищеводно-желудочного перехода [24,103,171,174,184,217,229]. Агрессивную роль в отношении многослойного плоского эпителия пищевода играет желудочный рефлюксат, содержащий соляную кислоту, пепсин, компоненты желудочного химуса [168,246,259]. При этом повреждающее значение имеет так называемый «патологический» рефлюкс с превышением 5-минутной продолжительности периода рН в пищеводе ниже уровня 4,0 ед., либо суммарно превышающий 4,5% от времени мониторинга рН; число эпизодов ГЭР свыше 50, их суммарное время более 1 ч/сутки [174].

Помимо кислого рефлюкса в развитии ГЭРБ имеет значение и щелочной – ДГЭР [15,40,116,120,124,198,240]. При наличии ДГЭР рН-мониторинг обнаружи-

ваает защелачивание дистального пищевода с рН выше 8,0 ед., значения рН в границах от 7,0 до 8,0 ед. могут регистрироваться в связи с секрецией бикарбонатов слюны и пищеводных желез [26]. В этом случае в составе рефлюксата содержатся не только компоненты желудочного, но и дуоденального сока, и повреждение пищевода происходит под непосредственным влиянием желудочного содержимого, желчных кислот, панкреатических ферментов, лизолецитина. Имеет значение и развитие дисмоторики пищевода вследствие блокады мускариновых рецепторов гладкомышечных клеток пищевода желчными кислотами с замедлением клиренса его слизистой оболочки [120].

У больных ГЭРБ морфологические изменения, соответствующие картине РЭ, во многом определяются объемом и химическим составом рефлюксата, временем и площадью его контакта с СОП [69,170,188,201,220,255]. Его действие в конечном итоге приводит к разрывам межклеточных связей эпителиального пласта СОП [167,178]. К.В. Dunbar et al. [163] предполагают также участие цитокинов в реализации воспалительных изменений в СОП. При этом наибольшему воздействию рефлюксата подвергается дистальный отдел пищевода. Клинические проявления заболевания определяются выраженностью воспалительных, особенно, эрозивно-язвенных, изменений и их протяженностью, а также повышением чувствительности пищевода к кислотному воздействию при нарушении целостности эпителиального слоя [84,124,172].

При развитии ГЭРБ и РЭ, как ее морфологического субстрата, участвуют и механизмы, противодействующие рефлюксогенным влияниям. К числу анатомических факторов, обеспечивающих антирефлюксную защиту, относятся особенности строения кардии и зоны пищеводно-желудочного перехода с внутрибрюшным расположением НПС, протяженным абдоминальным сегментом пищевода, удерживающим эффектом ножек диафрагмы и диафрагмально-пищеводной связки, противодействующим смещению желудка вверх в зону более низкого давления, слизистой «розетке» кардии, острому (20-90°) углу Гиса [185,258]. В.И. Шишко и Ю.Я. Петрулевич [156] считают, что именно конституциональные осо-

бенности индивида определяют анатомические характеристики и могут служить структурными предикторами ГЭРБ.

Антирефлюксные механизмы поддерживаются координированной деятельностью запирающего механизма кардии и внутрипросветного давления в желудке с регулированием объема его газового пузыря за счет газового рефлюкса и воздушной отрыжки [215]. В.Т. Ивашкин и А.С. Трухманов [45] описали несколько составляющих процесса расслабления НПС: снижение тонуса НПС, модулируемое тормозящими импульсами; компрессии со стороны ножек диафрагмы; интенсивное сокращение продольных мышц пищевода; расслабление слоя циркулярных мышц его дистальной части. Дискоординация этих содружественно действующих механизмов лежит в основе рефлюкса жидкого содержимого в желудок у больных ГЭРБ.

Важнейшее значение имеет процесс самоочищения СОП от рефлюксата любого химического состава – его клиренс. В его обеспечении участвует множество факторов, также оказывающих саногенное влияние. В частности, факторами резистентности пищевода у больных ГЭРБ выступает нормальная саливация, поддерживающая в пищеводе слабощелочную рН, а также адекватный уровень эпидермальных факторов роста [101,248], что обеспечивает эффективность эпителиального барьера СОП. Условием его реализации является равновесие процессов пролиферации и апоптоза эпителиальных элементов, которое смещается в сторону последнего при деструктивных формах РЭ и пищеводе Барретта [107].

В исследованиях последних лет, посвященных проблеме ГЭРБ, прослеживается акцент на изучение роли моторно-тонических нарушений в ее развитии. В немалой степени этому способствовало внедрение инструментальных технологий исследования двигательной функции ЭГДЗ в клиническую практику, включая варианты метода манометрии высокой разрешающей способности и рН-импедансометрии. Возникновение рефлюксов в пищевод и формирование РЭ обусловлено моторно-тоническими расстройствами самого пищевода, зоны пищеводно-желудочного перехода, а также желудка [28,217]. Основное значение имеет



дискоординированная деятельность НПС по отношению к уровню интрагастрального давления [2,39,75,110].

В патогенезе ГЭРБ имеют значение также двигательные расстройства желудка с нарушением эвакуации пищевого химуса из желудка, преобладанием брадикастрии и увеличением периода за кисления пищевода [28,80,177,228,236]. Е.В. Секарева [124], используя метод периферической ЭГЭГ у больных ГЭРБ с разными типами рефлюкса – ГЭР и ДГЭР, показала индивидуальную вариабельность моторно-тонических характеристик желудка и ДПК. При этом у пациентов с преимущественным ГЭР отмечено сочетание умеренно выраженного гастро- и дуоденостаза, развивающихся вследствие дискоординации антродуоденальной пропульсии. Преобладающий ДГЭР формировался в условиях комбинации гастростаза и дуоденального дискинеза, а дискоординация пропульсии в ЭГДЗ происходила на уровне антродуоденального и дуоденоюнального переходов.

В зависимости от химического состава рефлюксата (включает ли он преимущественно компоненты желудочного содержимого либо имеет в составе компоненты содержимого ДПК) основным проявлением болезни выступает изжога, клинические характеристики которой сходны при кислотом, слабокислом, а также желчном рефлюксе [187,250].

Наличие ДГЭР предполагает одновременно и существование ДГР, пополняющего желудочное содержимое компонентами желчи и панкреатического сока. Ряд авторов отводит данному виду рефлюкса роль естественного механизма, снижающего уровень рН в зоне антрума [21]. Однако высокая частота и выраженность сопровождающего ДГР антрального атрофического гастрита («рефлюкс-гастрит») с кишечной метаплазией эпителия скорее свидетельствует о его патогенетической роли в деятельности антродуоденального «узла» пищеварительной трубки, чем о саногенном влиянии [29,79,102,165].

Развитие ДГР происходит, как правило, при наличии моторно-тонических нарушений в пилородуоденальной зоне, в том числе вследствие операций с наложением гастроеюнальных анастомозов и холецистэктомии независимо от способа хирургической операции [29,76,79,118,223,240]. Но чаще его отмечают при пато-

логических состояниях панкреатобилиарной зоны с десинхронизацией процесса поступления в ДПК желудочного химуса, желчи и панкреатического сока, а также активацией проферментов. Подобные ситуации имеют место при аномалиях строения желчного пузыря, билиарных дискинезиях, хроническом бескаменном и калькулезном холецистите, а также при постхолецистэктомическом синдроме [36,49,68].

Что касается РЭ, ассоциированного с ДГЭР, то конъюгированные и неконъюгированные желчные кислоты, лизолецитин, компоненты панкреатического сока оказывают выраженное повреждающее действие на СОП [5,219,227,257]. Их действие многообразно и определяется как колликвационным эффектом щелочей с проникновением рефлюксата в глубокие слои многослойного эпителия, так и непосредственным детергентным действием токсичных деконъюгированных желчных кислот на липиды клеточных мембран [120], а также продолжительной активацией перекисного окисления липидов [131]. Эти негативные влияния усугубляются в условиях ацидификации СОП и недостаточной локальной продукции оксида азота [160,219]. Как показано О.Ю. Поздникиной и соавт. [116], РЭ, ассоциированный с ДГЭР, обнаруживался у 52,6% больных ГЭРБ при наличии недостаточности кардии, причем в 40% достигал III-IV степени выраженности. В этом случае, по мнению В.Л. Быкова и Е.А. Исеевой [18], структурные и функциональные нарушения эпителия развиваются при значительной длительности воздействия повреждающих факторов, вызывающих истощение ресурсов защитных механизмов.

При наличии ДГЭР происходят также изменения микробного биоценоза верхних отделов пищеварительного тракта с расширением качественного и количественного состава мукозной микрофлоры, появлением нетипичных для данного биотопа бактерий с выраженными признаками патогенности в виде гемолитической, лецитиназной, РНК-азной, казеинолитической, каталазной, уреазной и цитотоксической активности [35,127].

Тесная связь воспалительных изменений в слизистых оболочках, индуцированных рефлюксами, с их микробной колонизацией позволили В.А. Карпину [56]

выдвинуть универсальную концепцию хронизации заболеваний ЖКТ. Она предполагает, что стойкое нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ с развитием рефлюксов, способствуя изменениям микросреды, инициирует приспособительные регенеративные изменения в эпителии, включая его метаплазию, со стойким нарушением барьерной функции. Это, в свою очередь, усугубляется микробной колонизацией/инфекцией и приводит, в конечном счете, к хронизации патологических процессов в органах пищеварения.

С ДГЭР ассоциирована и более высокая частота развития метаплазии и дисплазии пищевода эпителия с повышением риска аденокарциномы пищевода [46,202,243].

Клиническое течение ГЭРБ–ДГЭР изучено в немногочисленных исследованиях. Субъективные ощущения пациентов с ДГЭР в силу их специфичности могут служить его диагностическими критериями – повторяющийся горький привкус утром натощак и в течение дня после приема пищи, особенно жирной [74]. Е.В. Секарева [124] показала, что ГЭРБ, развивающаяся при доминировании ДГЭР, чаще выявляется при наличии ожирения, билиарной патологии, преобладании в пищевом рационе высококалорийных блюд, причем, как и при варианте, ассоциированном с ГЭР, ведущим клиническим симптомом является изжога, не имеющая принципиальных клинических особенностей.

В литературе есть указания на негативное влияние ГЭРБ на психоэмоциональный статус больных преимущественно в виде тревожных и депрессивных тенденций и дезадаптивных поведенческих актов [31,48,108,124,245]. При этом как показано Л.В. Демешкиной и соавт. [106], повышение уровня депрессии существенно снижало КЖ больных ГЭРБ, в большей степени отражаясь на их физическом функционировании. Изучение КЖ используется при исследовании эффективности различных методов терапии, направленных на устранение основных симптомов ГЭРБ [22,36,145,197]. Тем не менее, обнаруженные изменения рассматриваются без учета типа рефлюкса в пищевод.

В то же время существует мнение, что эндоскопически негативная форма ГЭРБ, протекающая без выраженных воспалительных изменений в СОП, пред-

ставляет собой вариант психосоматической патологии, сопровождающийся наиболее значительными изменениями в актуальном психическом состоянии больных сравнительно с эрозивным вариантом заболевания [12,70,206]. Данное обстоятельство ряд исследователей склонен объяснять висцеральной гиперчувствительностью пищевода [140,209].

Медикаментозная блокада кислотного фактора антисекреторными препаратами без коррекции действия компонентов дуоденального содержимого в рефлюксате в части случаев объясняет недостаточный клинический эффект и резистентное течение ГЭРБ [53,63,198,231,241]. При этом последнее обстоятельство и должно сигнализировать клиницисту о варианте ГЭРБ–ДГЭР.

### **1.3 Факторы риска развития ГЭРБ, ассоциированной с разными типами рефлюкса**

Доказательства абсолютного и повсеместного роста заболеваемости ГЭРБ и РЭ диктуют необходимость внести ясность в понимание совокупности предрасполагающих и причинных факторов возникновения заболевания, а также прогнозировать риск формирования осложнений и ассоциированных состояний. Данное научное направление исследований имеет утилитарный смысл – выработку системы превентивных мер на уровне первичной, вторичной и третичной профилактики ГЭРБ.

Как следует из большинства работ этого направления, рост числа больных ГЭРБ в мире объясняется одновременным действием целого ряда немодифицируемых и модифицируемых факторов, преимущественно обусловленных переменами в рационе питания современного человека и поведенческом стереотипе его жизни [185,228]. В их числе демографические, генетические и поведенческие факторы [180].

К числу немодифицируемых демографических факторов при ГЭРБ отнесена географическая вариабельность – заболеваемость среди жителей Азии существенно ниже, чем в Европе и США [186,192]. Имеет значение принадлежность к

женскому полу [162,207], особенно при неэрозивных формах ГЭРБ [142]. Заболеваемость ГЭРБ и РЭ нарастает с возрастом [27,164]. Наследственная отягощенность по ГЭРБ и пищеводу Барретта подтверждена данными семейного анамнеза, близнецовых и молекулярно-генетических исследований [46,169,181].

Важнейшее значение имеют модифицируемые факторы риска развития ГЭРБ, напрямую связанные с особенностями пищевого поведения и пищевыми предпочтениями. В частности, имеются сведения о том, что больные ГЭРБ предпочитают поддерживать удовлетворительное самочувствие с отсутствием изжоги, принимая антациды и антисекреторные препараты, но, не отказываясь от излюбленного рациона питания, включая продукты-провокаторы изжоги [100]. К их числу традиционно относят сдобные и жирные продукты, замедляющие процесс эвакуации желудочного химуса, продукты и напитки кислого вкуса, понижающие уровень рН в желудке, а также содержащие пищевые спазмолитики – томаты, мяту и др. [181].

Среди поведенческих факторов, участвующих в реализации возникновения ГЭРБ и РЭ, находятся курение, прием алкоголя, особенно пива и белого вина. Имеют значение постуральные факторы, возникающие в процессе бытовых, профессиональных, спортивных двигательных стереотипов, способствующие росту внутрибрюшного давления с провокацией рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Рефлюксы в пищевод учащаются у пациентов, находящихся на постельном режиме. Им также способствуют все объемные образования брюшной полости и забрюшинного пространства, а также запоры [181,198,208,230,234].

Сегодня совершенно очевидно, что ГЭРБ развивается у лиц с избыточной массой тела и ожирением [11,121,221,239,253].

Отдельного упоминания заслуживает прием лекарственных препаратов, оказывающих расслабляющее действие на тонус сфинктерного аппарата зоны пищеводно-желудочного перехода и способствующих нарастанию уровня желудочной секреции и снижению защитных механизмов, действующих в отношении СОЖ и СОП. В их числе нитраты, блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы, бронхолитики, антихолинергические, нестероидные противо-

воспалительные средства, системные кортикостероиды, бензодиазепины и некоторые другие [69,148,180,185,210].

Что касается этиологической и предрасполагающей к развитию РЭ роли *N. pylori*, то положения Маастрихтского консенсуса (IV), принятые на основе многочисленных исследований с высоким уровнем доказательности, достаточно четко определили их взаимосвязи. В частности, в «Положении 5» указано, что НР-статус не оказывает влияния на выраженность симптомов, их возобновление и эффективность лечения при ГЭРБ, а эрадикация НР не приводит к обострению уже существующей ГЭРБ или не оказывает влияния на эффективность лечения. «Положение 6» постулирует отрицательную связь между наличием НР, выраженностью ГЭРБ и аденокарциномой пищевода [214]. Тем самым поставлена точка в спорах об агрессивном либо протективном участии контаминации *N. pylori* в слизистых оболочках ЭГДЗ.

К числу протективных факторов, действующих при ГЭРБ, ряд авторов склонен относить потребление пищевых волокон и физическую активность как факторов, уменьшающих избыточный вес и внутрибрюшное давление, в том числе и за счет активной кишечной перистальтики [98,185,210,263].

Проблема ГЭРБ и РЭ неразрывно связана с вопросом о преморбидных и ассоциированных состояниях, вероятно, находящихся в сложных причинно-следственных соотношениях. Особое место среди факторов, способствующих ГЭРБ, занимают ГПОД и недостаточность кардии, при которых происходит нарушение естественных структурных антирефлюксных механизмов, способствующих формированию РЭ [60,156,198,252,262]. Именно с наличием ГПОД коррелирует концепция о «кислотном кармане», располагающемся на поверхности желудочного содержимого ниже уровня пищеводно-желудочного перехода. В нем происходит постпрандиальная аккумуляция соляной кислоты, забрасываемой в пищевод со снижением уровня рН в его дистальном отделе [13,259].

Грыжи ПОД в популяции встречаются в 0,7-4% случаев. С возрастом частота их прогрессивно возрастает, составляя у пожилых людей до 33-50% [141, 252]. По данным А.Ф. Черноусова и соавт. [151], В.М. Трофимова [141], С. Gordon et al.

[260], M. Cram и J. De Caestecker [176], развитие РЭ той или иной степени сопровождается течением фиксированных и аксиальных грыж.

По представлениям В.Х. Василенко и А.Л. Гребенева [19], врожденные ГПОД образуются как вариант дизэмбриогенеза, связанный с непропорциональным развитием мышечно-сухожильной части и отверстий диафрагмы, неполным опущением желудка в брюшную полость, коротким пищеводом и другими гастроинтестинальными аномалиями. В происхождении приобретенных ГПОД играют роль три основные группы факторов: слабость соединительнотканых структур, повышение внутрибрюшного давления и дискинезии пищевода. В основе формирования большинства ГПОД лежит пульсионный механизм.

При недостаточности кардии и ГПОД страдает механизм, связанный с периодическими расслаблениями НПС, что обеспечивает возможность поддерживать внутриполостное давление в желудке при аккумуляции значительных объемов пищи за счет воздушной отрыжки [45,199].

Клинические проявления ГПОД помимо размеров грыжевого мешка определяются явлениями РЭ с наличием типичного рефлюксного синдрома – изжоги, ретростернальных болей, дисфагии, отрыжки и регургитации [141,252].

#### **1.4 Дисплазии соединительной ткани и заболевания эзофагогастродуоденальной зоны**

При обсуждении вопроса о структурных предикторах ГЭРБ следует принять во внимание то обстоятельство, что ГПОД, недостаточность кардии, дивертикулы пищевода, врожденный короткий пищевод, а также и другие заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся нарушением размеров и формы внутренних органов и их фиксации в брюшной полости (висцероптоз, мегаколон, долихосигма, дивертикулы кишечника, аномалии желчного пузыря) являются проявлениями несистемных дисплазий соединительной ткани [32,44,51,66], т.е. являются диспластикозависимыми патологическими состояниями органов пищеварения.

А.А. Богомолец [10] связывал состояние здоровья или болезни организма в значительной степени с состоянием его соединительной ткани.

По определению Э.В. Земцовского и Э.Г. Малева [44], «ДСТ – группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков». В настоящее время большинство исследователей единодушны во мнении, что ДСТ являются своего рода уникальной анатомической особенностью организма, на основе которой происходят изменения морфологии и функции органов, могущие вызвать развитие хронических заболеваний [3,39,193]. В.Г. Арсентьев и В.П. Шабалов [4] понимают ДСТ как конституциональную основу формирования полиорганной патологии у детей.

Изучение ДСТ в течение многих лет проводится преимущественно в педиатрической практике [59,89] и, главным образом, в аспекте формирования врожденных особенностей строения сердечно-сосудистой системы [25,44] как наиболее прогностически значимых для состояния здоровья.

Итогом многолетних исследований отечественных педиатров стали Российские рекомендации «Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», принятые на X Российском форуме «Здоровье детей: профилактика и терапия социально значимых заболеваний», состоявшемся в Санкт-Петербурге 11 мая 2016 года [117].

Частота ДСТ в популяции изучена недостаточно, соответственно в литературе имеются весьма противоречивые данные по этому вопросу. Тем не менее, отдельные авторы отмечают частоту ДСТ в детской популяции, достигающую 60-80% [89,105,113,154] и даже 100% [149].

В основе ДСТ лежат молекулярно-генетические и онтогенетические механизмы, приводящие к изменениям структуры и функции соединительной ткани [51,193,211]. На сегодняшний день известно, что ее диспластические изменения могут быть вызваны не только генетическими изменениями, но и неблагоприятной экологической обстановкой, стрессами, неправильным питанием, влиявшими



на организм в процессе онтогенеза и вызвавшими тератогенное нарушение процесса развития соединительнотканых структур [159,173]. Формирование ДСТ представляет собой многоуровневый процесс, связанный как с количественными, так и с качественными изменениями основных структур соединительной ткани, в первую очередь фибриллярных. Тканевые аномалии онтогенеза связаны с нарушением фибриллогенеза и синтеза коллагена, а также с ферментопатиями и дефектами структуры эластина, протеогликанов, гликопептидов [43,61,88,193].

Значение недифференцированных ДСТ определяется их большой частотой в популяции, ассоциацией с гипертонической болезнью, заболеваниями органов дыхания и пищеварительного тракта, болезнями костно-мышечной системы, преобладанием пациентов молодого, а, следовательно, трудоспособного и репродуктивного возраста [23,132,149].

Единой классификации ДСТ до настоящего времени не существует. Наиболее общей градацией является выделение фенотипических (внешних) и висцеральных (определяющих структурные особенности формы, положения, синтопии и т.п. внутренних органов) [44,52]. К числу фенотипических проявлений ДСТ относятся краниоцефальные, костно-мышечные, кожные [52,105,195,205].

И, если фенотипические признаки (стигмы) определяют своеобразие облика человека, в частности особенности строения костно-хрящевых и кожно-мышечных структур, то висцеральные, обеспечивая анатомические характеристики внутренних органов, могут выступать структурными предикторами заболеваний и состояний. К важнейшим висцеральным проявлениям ДСТ относят так называемые малые аномалии развития сердца [25,44,237]. Бронхолегочные поражения при ДСТ также широко распространены [7]. Изменения мочевыделительной системы чаще проявляются в виде нефроптоза и дистопии почек, их поликистоза [111,126]. Висцеральными проявлениями со стороны органов пищеварения и брюшной полости являются висцероптоз, дивертикулы стенки пищеварительной трубки, аномалии строения желчного пузыря, внутренние грыжи, включая ГПОД [32,117].

Во взрослой популяции частота встречаемости ДСТ не оценена. Фенотипические стигмы, если они не носят черт уродства, как правило, рассматриваются как индивидуальные особенности внешности пациента. Вопрос же о роли висцеральных признаков ДСТ в этиологии и патогенезе заболеваний внутренних органов, и болезней пищеварения в частности, практически не изучен.

В педиатрической практике предрасположенность к формированию ряда хронически протекающих заболеваний напрямую связывают с наличием недифференцированных ДСТ. В частности, О.В. Андреева и соавт. [3] отметили высокую частоту встречаемости фенотипических маркеров ДСТ у часто болеющих детей разного возраста. Ю.Л. Веневцева и соавт. [20] указали на отрицательное влияние проявлений ДСТ на уровень здоровья, физическую активность и эмоциональный статус студентов-медиков. При этом они отметили связи фенотипических стигм в строении верхней конечности молодых людей с частой патологией ЖКТ.

Учитывая преморбидную роль ДСТ в отношении соматических заболеваний, для предупреждения их прогрессирования педиатры считают целесообразной разработку индивидуальных реабилитационных программ для детей с ДСТ [113]. Такие дети нуждаются в рациональных профориентационных рекомендациях [114,154], особенно при функциональных нарушениях в деятельности систем органов [104].

В последние годы в литературе стали появляться работы, посвященные диспластикозависимым патологическим состояниям ЖКТ. Описана высокая частота эзофагитов, гастродуоденитов [81,122], заболеваний кишечника при наличии ДСТ [109]. Р.Р. Кильдиярова и Т.А. Крючкова [59] отметили ведущую роль хронического гастродуоденита среди патологических состояний ЖКТ у детей с ДСТ. Установлено, что дети с хронической патологией верхних отделов пищеварительного тракта (язвенная болезнь ДПК, хронический гастродуоденит, эзофагит) на фоне ДСТ отличались преимущественно астеническим типом телосложения и низкой массой тела [55].

Е.В. Бордюгова и соавт. [32] к числу проявлений ДСТ у детей относят скользящие ГПОД, преобладающие у девочек, их вероятность возрастает с ростом числа фенотипических стигм ДСТ. М.Д. Шихнабиева [155] при обследовании студентов вузов подросткового возраста установила в 2,4 раза большую частоту признаков ГЭРБ на фоне недифференцированной ДСТ, чем без нее. У детей на фоне ДСТ чаще встречается эндоскопически позитивная форма ГЭРБ и эрозивные эзофагиты [64]. Е.П. Кокотовой и Т.Ф. Перетолчиной [6] при обследовании структуры дизритмий у взрослых пациентов с патологическими состояниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с ДСТ, отмечена большая частота и выраженность проявлений дисфункций проводящей системы сердца и аритмий, чем у пациентов с изолированной патологией ЭГДЗ. Наиболее частым вариантом ДСТ явились деформации желчного пузыря в виде перегибов его тела и шейки (в 68% случаев). При этом скользящие ГПОД с явлениями ГЭР обнаружены у 20,5% пациентов. В этом отношении их данные согласуются с результатами, полученными В.А. Ахмедовым [6], выявившим у детей с ДСТ изменения градиента внутриполостного давления в органах пищеварения с формированием рефлюксов их содержимого – гастроэзофагеального, дуоденогастрального, дуоденопанкреатического, дуоденобилиарного, билиарнопанкреатического, панкреатохоледохопузырного. При этом чаще регистрируются гипомоторные расстройства; степень дисфункциональных нарушений и, соответственно, их клинические эквиваленты нарастают по мере увеличения выраженности проявлений ДСТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинической когорты больных

Для решения поставленных задач в условиях поликлиники проведено обследование 129 пациентов с ГЭРБ.

Средний возраст пациентов составил  $41,4 \pm 13,52$  года (таблица 1), варьируя в границах от 18 до 76 лет. Среди обследованных лиц мужчин было 42 (32,6%), женщин 87 (67,4%). Преобладали пациенты в возрасте от 20 до 59 лет (112 человек – 86,8%).

Таблица 1 – Характеристика больных ГЭРБ–ДГЭР по полу и возрасту

Возраст больных	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
Моложе 20 лет	2	4,8	0	0,0
20-29 лет	9	21,4	20	23,0
30-39 лет	14	33,3	21	24,2
40-49 лет	8	19,0	17	19,5
50-59 лет	6	14,4	17	19,5
Старше 60 лет	3	7,1	12	13,8
Всего	42	100,0	87	100,0

Критерии включения в исследование (при наличии у больных добровольного информированного согласия на участие в исследовании): сочетание типичных жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация), визуально различимого при ЭГДС разной степени выраженности РЭ, явлений ДГЭР, установленного как минимум одним из диагностических приемов – выявлением при эндоскопическом исследовании окрашенного желчью рефлюксата или следов желчи на поверхности СОП, значений рН в дистальном отделе пищевода от 8,0 ед. либо стойким привкусом горечи натошак и после еды.

Критерии исключения/невключения: возраст моложе 18 лет, заболевания пищевода нерефлюксной этиологии, язвенная болезнь желудка и ДПК, состояния после операций на пищеводе и желудке, предшествующее обследованию курсовое лечение нестероидными противовоспалительными и антибактериальными

препаратами, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, беременность, психические заболевания, а также заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, сахарный диабет тяжелого течения со стойкой функциональной недостаточностью и снижением трудоспособности (жизнедеятельности).

Критерием дифференциации больных ГЭРБ–ДГЭР на группы для решения поставленных задач явилось наличие либо отсутствие у них диагностически значимого набора из 6 и более фенотипических диспластозависимых признаков [134].

По результатам их изучения пациенты были разделены на две группы. Первую из них составили 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины), у которых клиническое и инструментальное исследование выявляло менее 6 (диагностически значимое количество) сохранившихся во взрослом состоянии фенотипических диспластозависимых признаков (группа I).

Вторая группа (группа II) была сформирована из 59 пациентов (15 мужчин и 44 женщины), у которых определялся набор из 6 и более фенотипических признаков ДСТ. У взрослых пациентов они определялись по следующим принципам: в их происхождении четко доказана связь со слабостью соединительнотканых структур организма; они легко диагностируются рутинными методами и с возрастом не видоизменяются.

В каждой группе было выделено по 2 подгруппы в зависимости от выраженности воспалительных изменений в СОП (рисунок 1).

Изучение у больных ГЭРБ сопутствующих патологических состояний по системам органов (без учета пищеварительной системы) показало их отсутствие в 26 случаях (20,2%), число таких больных в группе I составило 15 (21,4%), в группе II – 11 (18,6%).

Патология дыхательной системы была представлена хроническим обструктивным бронхитом (шифр J 44.8 по МКБ-10) соответственно в 3 (4,3%) и 2 (3,4%) случаях и 1 случаем (1,7%) бронхиальной астмы (шифр J 45.0) у пациентки группы II.



Примечание: n – численность групп

Рисунок 1– Распределение обследованных пациентов с ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия/отсутствия фенотипических признаков ДСТ и выраженности PЭ

В числе болезней сердечно-сосудистой системы по частоте лидировала гипертоническая болезнь (шифр I 11.9) не выше 2 стадии, во всех случаях медикаментозно откорректированная до нормотонии, которая в группе I имела место в 7 случаях (10,0%), а в группе II – в 4 (6,8%); стенокардия напряжения (шифр I 20.8), не превышающая 2 функциональный класс, в группах больных была диагностирована соответственно в 3 (4,3%) и 2 (3,4%) случаях; соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (шифр F45.3) была отмечена соответственно в 2 (2,9%) и 1 (1,7%) случаях.

Среди заболеваний мочеполовой системы хронический неактивный пиелонефрит (шифр N 11.8) и камни почек (шифр N 20.0) отмечены в группах больных соответственно в 7 (10,0%) и 4 (6,8%) случаях.

Болезни эндокринной системы были представлены в группах больных инсулиннезависимым сахарным диабетом без осложнений (шифр E 11.9) в 9 (12,9%) и 7 (11,9%) случаях, ожирением (шифр E 66.9) в 1 (1,4%) и 2 (3,4%) случаях, аутоиммунным тиреоидитом (шифр E 06.3) по 1 случаю в каждой группе (1,4% и 1,7% соответственно).

Представленность у больных ГЭРБ–ДГЭР заболеваний органов пищеварения и диспластозависимых состояний организма рассмотрена подробно в главе III настоящей работы как существенная составляющая клинической характеристики данной категории пациентов.

## **2.2 Процедура сбора и анализа данных**

Проведено обсервационное (аналитическое) одномоментное (поперечное) исследование клинической когорты больных, одобренное Этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Процедура выборки была зональной (Центральный и Пролетарский районы г. Твери); кластерной (в 2-х поликлинических подразделениях ГБУЗ КБ СМП по базе протоколов ЭГДС и амбулаторным картам выбраны сведения о пациентах с РЭ).

Формирование клинической когорты обследованных лиц проходило в два этапа: на основании протоколов ЭГДС выделялись пациенты с визуально различными признаками РЭ и явлениями ДГР и ДГЭР, включение их в исследовательскую группу окончательно оформлялось после детализации жалоб и анамнестических сведений и подписания добровольного информированного согласия пациента.

Расчет необходимого размера выборки проводился в программе COMPARE2 3.60 пакета WinPEPI 11.50 (J.H. Abramson) для уровня статистической значимости 5% и мощности исследования 80%.

Итоговый ее размер составил 129 больных ГЭРБ–ДГЭР, протекающей с явлениями РЭ (шифр по МКБ-10 К 21.0).

Процедура обследования была стандартизирована: все пациенты обследованы медицинским персоналом поликлиники клинической базы кафедры факультетской терапии (ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Твери, главный врач К.Л. Шахматов). Вся полученная в процессе исследования информация занесена в индивидуальные формализованные карты, каждому

пациенту присвоен порядковый номер, одновременно служащий шифром в электронной базе данных.

Электронная база данных была создана с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 для систематизации, анализа и интерпретации полученных результатов.

Анализировалась выборка объемом 129 наблюдений. Каждое наблюдение содержало 83 переменных, из которых 27 признаков являлись дискретными, качественными, 56 признаков – непрерывными, количественными. Доля пропущенных значений составила менее 1%.

Статистическая обработка проводилась методами описательной и аналитической статистики с помощью пакета программ STATISTICA (версия 6.1). Характер нормальности распределения количественных признаков анализировали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка.

Статистическую значимость различий количественных параметров с нормальным распределением между независимыми группами оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, t-критерия Стьюдента.

Сравнение показателей двух независимых групп данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Выявление статистических различий качественных признаков с нормальным распределением проводилось с использованием критерия z, реже – с распределением, отличающимся от нормального – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

Для оценки силы связи количественных показателей проведен непараметрический метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Связь между признаками считалась сильной при  $r_s \geq 0,7$ , средней – при значениях  $r_s$  от 0,3 до 0,69 и слабой – при  $r_s \leq 0,29$ .

Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .



### 2.3 Клиническое обследование больных

Клиническое обследование больных проводилось по традиционному плану, включало регистрацию абдоминальных болей и диспепсических расстройств с детализацией пищеводных и внепищеводных жалоб, данных анамнеза об истории заболевания и жизни с уточнением особенностей пищевых привычек и предпочтений, характера питания в разные периоды жизни пациента, объективного статуса на день обращения. Анамнестические данные верифицировались записями в амбулаторных картах пациентов.

Особое внимание уделялось субъективной оценке ведущего симптома ГЭРБ – изжоги. Количественные характеристики ее выраженности оценивались по клинической шкале интенсивности изжоги [34], учитывающей частоту и длительность эпизодов изжоги, эффективность различных способов ее купирования и время ее исчезновения, наличие сопровождающих изжогу ощущений, а также субъективное (оценочное) отношение больного к ним.

Интенсивность изжоги определяется суммой баллов в зависимости от ранговых величин ответов.

Вся совокупность субъективных ощущений пациента в связи с наличием абдоминальных болей, разных видов диспепсических расстройств (пищеводная, желудочная, билиарная, кишечная диспепсия) и внепищеводных проявлений ГЭРБ оценивались на день исследования по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) самочувствия пациента.

Она представляет собой отрезок прямой в 10 см, на котором максимальное субъективное благополучие соответствует точке «10», минимальное – нулевой отметке. Сообразуясь со своими субъективными ощущениями, пациент графически отображал на отрезке точку, наиболее полно соответствовавшую его оценке самочувствия.

Для суждения о наличии ДСТ принято использовать внешние диспластозависимые признаки человека.

Набор фенотипических особенностей взрослого пациента отличается от того, который используется в педиатрической практике, поскольку часть из них с возрастом может исчезать или интерпретироваться в связи с другими причинными факторами.

Так, например, дряблая растяжимая кожа сопровождается существенное снижение массы тела; косметические дефекты внешности, ассоциированные с ДСТ, могут быть подвергнуты коррекции методами пластической хирургии (птоз, аномалии строения ушной раковины и многое др.).

С учетом многообразия существующих фенотипических и висцеральных вариантов ДСТ, для диагностического суждения об их наличии у взрослых людей выбраны те, которые, во-первых, бесспорны с точки зрения их связи со слабостью соединительнотканых структур органов, во-вторых, легко диагностируются уже при врачебном осмотре и рутинных инструментальных диагностических приемах, а, в-третьих, сохраняются у людей с возрастом и не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику. Отвечающие этим критериям признаки сформировали диагностический скрининг-набор структурных предикторов ДСТ во взрослой популяции.

Создавая такой набор, мы воспользовались рекомендациями Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой [52].

Висцеральные признаки ДСТ выявлялись в ходе эндоскопических, рентгенологических, ультразвуковых, магнитно-резонансных методов визуализации органов брюшной полости, выполненных по клиническим показаниям.

Основные фенотипические и висцеральные признакам ДСТ и их балльная оценка приведены в таблице 2.

В соответствии с рекомендациями В.А. Таболина и Н.П. Шабалова [134], диагностически значимая комбинация фенотипических признаков ДСТ не должна быть меньше 6. При расчетах также учитывалась степень их выраженности.

Для количественной характеристики диспластикозависимых изменений фенотипа и внутренних органов пациента рассчитывались: среднее число признаков ДСТ на одного пациента (ЧП); суммарный индекс (СИ) ДСТ как сумма набран-

ных баллов в связи с обнаружением фенотипических и висцеральных стигм; индекс фенотипических изменений (ИФИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением фенотипических стигм; индекс висцеральных изменений (ИВИ) как сумма набранных баллов в связи с обнаружением висцеральных стигм ДСТ.

Таблица 2 – Диагностический скрининг-набор фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ для их количественной оценки у взрослых лиц

Признаки ДСТ	Баллы
Фенотипические признаки	
Плоскостопие	3
Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей	6
Hallux valgus	2
Миопия, астигматизм	3
Деформации грудной клетки	4
Деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, гиперлордоз)	4
Множественные пигментные пятна	3
Стрии	6
Дряблая, легко растяжимая кожа вне связи с изменениями массы тела	3
Келоидные послеоперационные/посттравматические рубцы	3
Кожные гемангиомы и ангиоэктазии	3
Грыжи паховые, передней брюшной стенки, включая послеоперационные; диастаз мышц передней брюшной стенки	4
Патологические состояния прикуса	2
Редкие аномалии	1-4
Висцеральные признаки	
Висцероптоз (нефроптоз, гастроптоз, гепатоптоз, пупок, нависающий козырьком)	4
«Географический» язык	3
ГПОД, врожденный короткий пищевод	5
Недостаточность (халазия) кардии	5
Дивертикулы пищеварительной трубки (пищевода, двенадцатиперстной кишки, Меккелевский, толстой кишки)	4
Долихосигма	2
Мегаколон	2
Кисты (поликистоз) паренхиматозных органов	3
Гемангиомы печени	4
Аномалии строения желчного пузыря	3
Аномалии строения мочевыводящей системы	2-6
Пролапсы клапанов сердца (митрального, трехстворчатого)	1-3
Малые аномалии строения сердца	1
Аномалии хода и строения сосудов	4

Для расчета использована модифицированная для взрослых лиц таблица Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой [52], в которой каждый из признаков ДСТ в

зависимости от его специфичности оценен в баллах (от 1 до 6). Наибольшая степень выраженности признавалась за висцеральными признаками, обеспечивающими функциональный дефект (недостаточность) по системам органов.

## **2.4 Оценка морфо - функционального состояния эзофагогастродуоденальной зоны**

Оценка морфологических характеристик верхних отделов пищеварительного тракта производилась по данным эндоскопического исследования и гистологического изучения биоптатов в соответствии со «Стандартом специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» (приказ МЗ РФ № 722н от 09.11.12) и «Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения)» (2013).

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) эндоскопом «Pentax 29P» по стандартной методике с осмотром пищевода, желудка и ДПК. Для описания эндоскопической картины слизистых оболочек ЭГДС использована общепринятая в эндоскопии пищеварительного тракта терминология [65,86] и диагностические критерии [146,158]. В ходе проведения ЭГДС осуществляли забор биоптатов (по 1-3 фрагмента) из участков максимальной выраженности структурных изменений слизистой в антральном и фундальном отделах желудка и дистальном отделе пищевода.

Для характеристики структурных изменений СОП и диагностики степени выраженности РЭ использована классификация Savary-Miller (1977) как наиболее удобная в работе эндоскопистов [139,146].

Неэрозивный вариант РЭ диагностирован при наличии неполного расправления пищевода воздухом, выраженной гиперемии СОП, неравномерного утолщения его продольных складок со смазанным сосудистым рисунком, появлением поперечной складчатости слизистой. Эрозивный вариант РЭ определялся при на-

личии округлых или продольных эрозий по вершинам складок с наличием в дне налета фибрина на фоне явлений катарального воспаления.

О наличии ДГЭР судили по сочетанию эндоскопической картины РЭ с забросом окрашенного желчью содержимого желудка в пищевод в момент исследования или обнаружению следов желчи на стенках пищевода, а также при регистрации признаков щелочного рефлюкса в пищевод (при рН свыше 8,0 ед.). Клиническим эквивалентом ДГЭР являлась повторяющаяся жалоба на привкус горечи натошак или в постпрандиальном периоде, особенно после употребления пищи с желчегонными свойствами [49].

Эндоскопическими признаками недостаточности (халазии) кардии служило отсутствие смыкания кардии на  $1/3-1/2$  диаметра просвета пищевода вплоть до полного ее зияния, сглаженность рельефа слизистой оболочки в кардиальном отделе желудка с одновременным выпрямлением абдоминального отдела пищевода и появлением в нем циркулярных складок [139].

О наличии ГПОД, сопутствующей картине РЭ, судили по ее прямым и косвенным признакам: наличию грыжевой полости и хиатального сужения как «второго входа» в желудок, укорочению пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода выше уровня диафрагмы, пролабированию СОЖ в пищевод, смещению Z-линии в сторону пищевода, зиянию кардии либо ее неполному смыканию. В расчет принимались и результаты проведенного рентгенологического выявления грыжи при проведении контрастного исследования верхних отделов пищеварительного тракта.

Структурно-функциональный континуум верхних отделов пищеварительного тракта, обеспечивающий закономерную последовательность этапов пищеварения на уровне пищевода и желудка, а также общность этиологических факторов и патогенетических механизмов заболеваний ЭГДЗ, требует изучения морфологических характеристик желудка и ДПК, в первую очередь, с точки зрения условий формирования патологических рефлюксов в пищевод. Соответственно, данные эндоскопического исследования желудка анализировались с точки зрения локализации, распространенности и характера атрофических и воспалительно-

деструктивных изменений, а также их активности. Последняя определялась наличием в СОЖ местных признаков воспаления – гиперемии, отека, гиперпродукции слизи, плоских или приподнятых эрозий, геморрагий и контактной кровоточивости [158]. Истончение СОЖ с наличием в ней очагов атрофии и визуально различимым сосудистым рисунком служило критерием хронического атрофического гастрита. Признаком ДГР являлось обнаружение желчи в содержимом желудка натощак либо рефлюкс ее в желудок во время выполнения ЭГДС, в качестве клинического эквивалента ДГР служило ощущение повторяющейся и упорной тошноты после приема пищи с желчегонными свойствами [36,49].

Для количественной оценки эндоскопической картины ЭГДЗ были применены шкалы качественно-количественной оценки состояния желудка [150] и пищевода [34], разработанные на кафедре факультетской терапии Тверского ГМУ. Шкалы позволяют рассчитать индексы выраженности патологических изменений в баллах, объективизируя сравнение качественных изменений. Сумма баллов пропорционально отражает степень поражения слизистых оболочек.

В процессе гистологического исследования биоптатов из пищевода и желудка производилась оценка характера и активности воспаления, наличия и выраженности атрофии и метаплазии с использованием визуальной аналоговой шкалы (в рамках Сиднейской классификации гастритов). Биопсийный материал готовился по стандартной технологии. Присутствие *H. pylori* в биоптате из антрального отдела СОЖ оценивалось с помощью ХЕЛПИЛ<sup>®</sup>-теста, основанного на выявлении уреазной активности, а также дыхательного ХЕЛИК<sup>®</sup>-теста, регистрирующего наличие аммиака в выдыхаемом воздухе (ООО «АМА», г. Санкт-Петербург). Интенсивность изменения цвета индикаторной пластинки ХЕЛПИЛ<sup>®</sup>-теста позволяла регистрировать разную степень уреазной активности – низкую, среднюю и высокую. ХЕЛИК<sup>®</sup>-тест считался положительным при приросте концентрации аммиака ( $\Delta I$ ) в индикаторной трубке 2 мм и более. По данным производителя тест-систем, чувствительность ХЕЛПИЛ<sup>®</sup>-теста составляет 93-95%, специфичность – 92-94%, ХЕЛИК<sup>®</sup>-теста – соответственно 95% и 97%.

Изучение характеристик рефлюкса в пищевод проводилось в ходе 2-х часовой рН-метрии на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

В отсутствие рефлюксов электрод, помещенный на 5 см выше НПС, регистрирует уровень рН в нижней трети пищевода близким 6,0 ед. Наличие ГЭР сопровождалось снижением рН ниже 4,0 ед. (кислый рефлюкс). При интерпретации результатов эпизод закисления пищевода свыше 5 минут расценивался как патологический рефлюкс. Рефлюкс длительностью 6-10 минут считался умеренно выраженным, свыше 10 минут – резко выраженным. При ДГЭР рН-метрия убедительно выявляла защелачивание дистального пищевода выше уровня рН 8,0 ед.; регистрация значений рН в границах от 7,0 до 8,0 ед. диагностического значения не имеет в связи с изменением рН вследствие секреции бикарбонатов слюны и пищеводных желез [26].

В случаях, когда 2-часовая рН-метрия не регистрировала рефлюксов в пищевод при наличии типичных рефлюксных жалоб и выявлении картины дистального эзофагита, пациентам выполнялась суточная рН-метрия. При интерпретации результатов ее проведения анализировались показатели, предложенные S.R. DeMeester et al. [178].

Моторная функция ЖКТ исследовалась неинвазивным методом периферической ЭГЭГ. Принцип метода основан на регистрации электрических биопотенциалов, возникающих в процессе моторной деятельности ЖКТ. Регистрация биопотенциалов с передней брюшной стенки осуществлялась аппаратом «Гастроскан-ГЭМ», частотная и амплитудная характеристики сигнала анализировались с помощью оригинального пакета прикладных программ (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Результаты исследования анализируют спектр сигнала по мощности, частоте и амплитуде в периоды пищеварительной активности и покоя на частотах желудка, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной и толстой кишок. Рассчитывается мощность сигнала по частотам ( $P_i$ ) для разных участков ЖКТ, суммарная мощность ( $P_s$ ) как отношение абсолютных значений электрической активности в отде-

лах пищеварительного тракта к суммарной активности, показатель электрической активности ( $P_i/P_s$ ), характеризующий относительную электрическую активность. Ритмичность сокращений характеризовал коэффициент ритмичности ( $K_{\text{ритм}}$ ). Пропульсивная активность разных участков кишечной трубки характеризуется отношением электрической активности вышележащего отдела ЖКТ к нижележащему –  $P_i/P_{i+1}$ .

В качестве нормативов ЭГЭГ для различных участков ЖКТ использованы данные, полученные под руководством проф. В.А. Ступина [130]. Биопотенциалы с амплитудой менее 0,20 мВ и частотой менее 3 пиков в минуту расценивали как брадикастрию (гипокинез желудка), а зубцы с амплитудой, превышающей 0,40 мВ, и частотой выше 6 пиков в минуту – как тахикастрию (гиперкинез желудка). Моторика определялась как ритмичная, если разброс расстояния между зубцами гастрограммы составлял менее 10% от среднего расстояния.

## **2.5 Оценка эмоционально-личностной сферы больных**

Суждение об индивидуальных особенностях личности пациента, его эмоциональной сферы и типов реагирования на значимые для него обстоятельства, возникшие в связи с соматическим заболеванием, может быть вынесено в процессе клинико-психологического наблюдения и психодиагностического тестирования [128,147]. При этом набор психодиагностических опросников, анкет и шкал должен составлять логично организованный комплекс, оценивающий как актуальное психическое состояние, так и типологию личности путем сравнения ее индивидуальных характеристик с установленными психологическими стандартами.

Психический статус пациента изучен с помощью «Сокращенного многофакторного опросника для исследования личности» (СМОЛ). Он представляет собой адаптированный для русскоговорящего пациента вариант теста Mini-Mult, содержащий ядро из 71 вопроса классической методики ММРІ [42]. Ответы пациента на вопросы теста СМОЛ, сведенные в 11 шкал, позволяют высказать суждение о типе его личности. Оценочные или корректирующие шкалы (L, F и K) дают



возможность контроля за сознательным или бессознательным искажением испытуемым результатов вследствие естественного желания произвести наиболее благоприятное или социально приемлемое впечатление на исследователя, соответственно сумма баллов по этим шкалам дает возможность повысить достоверность результата тестирования.

Клинические шкалы опросника оценивают индивидуальные свойства личности: 1-я шкала «ипохондриии» отражает выраженность ипохондрических тенденций, озабоченность своим физическим состоянием; 2-я шкала «депрессии» диагностирует склонность испытуемого к тревоге; 3-я шкала «истерии» выявляет тенденцию к формированию защитных реакций конверсионного типа в условиях стресса; 4-я шкала «психопатии» обнаруживает явления социальной дезадаптации с нарушением социально приемлемых норм поведения и неспособности их адекватной коррекции; 6-я шкала «паранойяльности» демонстрирует аффективную ригидность, склонность к формированию сверхценных идей; 7-я шкала «психастении» выявляет лиц с тревожно-мнительным типом характера; 8-я шкала «шизоидности» определяет степень погруженности в собственные переживания и, соответственно, сложность социальной коммуникации; 9-я шкала «гипомании» измеряет активность и возбудимость личности, успешность в контактах с другими людьми.

Анализ результатов предполагает оценку формы профиля личности и пиковых величин по шкалам, нормальные показатели которых лежат в диапазоне от 40 до 55 Т-баллов. Показатели, находящиеся в границах 50-55 Т-баллов, оцениваются как проявления личностной акцентуации, уровень профиля в границах от 65 до 80 Т-баллов предполагает наличие невротических расстройств или умеренных нарушений психической адаптации. Превышение уровня 80 Т-баллов даже по одной шкале свидетельствует об отчетливых психопатических нарушениях.

Интерпретация результатов тестирования проводится на основании выделения одного из типов профиля личности. При этом для «нормального» типа профиля не свойственно превышение уровня пиковых значений по клиническим шкалам в 55 Т-баллов и по корректирующим шкалам в 70 Т-баллов. «Невротиче-

ский» тип профиля отличается превышением 55-Т-балльного уровня одновременно по первым трем клиническим шкалам (так называемые «шкалы невротической триады»); «депрессивный» – снижением показателей по 9-й шкале ниже уровня 45 Т-баллов с одновременным повышением профиля по 2-й шкале; «гипертимный» – превышением 55-Т-балльного уровня профиля по 9-й шкале; «конфликтный» – повышением значений профиля по 4-й шкале; «ригидный» – по 6-ой шкале; «утопленный», отличающийся пиковыми значениями, не превышающими уровня в 50 Т-баллов по всем клиническим шкалам. Иные конфигурации профиля личности самостоятельного диагностического значения не имеют и отнесены в группу «остальных» типов [42]. Результаты психодиагностики обрабатывались с помощью программы «Медитест», разработанной с авторским контролем В.П. Зайцева.

Для оценки психического статуса больных в момент исследования применен опросник САН (Самочувствие, Активность, Настроение), который представляет собой таблицу с полярными по смыслу парами дефиниций, характеризующих эмоциональное состояние пациента [135]. Респонденту в каждой паре утверждений предлагается выбрать наиболее соответствующее его ощущениям числовое значение по 7-балльной шкале с учетом нейтрального (0), позитивного (от +1 до +3) и негативного (от –1 до –3) отношения. Интерпретация результатов теста исходит из набранной суммы баллов, которая позволяет оценить функциональное состояние индивида в данный момент времени так, что значение менее 30 баллов свидетельствует о низкой оценке, 30-50 баллов – о средней, свыше 50 баллов – о высокой.

Полнота суждения о личности больного в клиническом исследовании невозможна без изучения отношения пациента к собственному заболеванию как к жизненному стрессовому событию. Имея в своей структуре когнитивные, эмоциональные и поведенческие компоненты, оно интегрирует все психологические категории, составляющие понятие «внутренней картины болезни» [77,78].

Типология отношения к болезни изучена с помощью «Личностного опросника Бехтеревского института (ЛОБИ или ТОБ) [92]. Тест представляет собой оп-

росник из 166 утверждений, формирующих 12 шкал, отражающих отношение пациентов с разными типами реагирования на значимые для них обстоятельства в рамках лечебно-диагностического процесса. Утверждения оцениваются в баллах, тип отношения к болезни определяется шкалой с наивысшей балльной оценкой. Тест позволяет диагностировать так называемые «чистые» типы отношения к болезни (с пиком профиля по единственной доминирующей шкале), смешанные (с пиками профиля по двум-трем шкалам) и диффузные (с пиками профиля более чем по трем шкалам). Авторы теста рекомендуют выделение тревожно-депрессивного, меланхолического, обсессивно-фобического, ипохондрического, неврастенического, дисфорического, эйфорического, анозогнозического, апатического, эргопатического, сенситивного, эгоцентрического, паранойяльного, гармонического типов отношения к болезни [92].

Учитывая широкую представленность в клинике ГЭРБ пищеводных и внепищеводных симптомов, возникающих в положении лежа в период ночного сна, для полноты клинической характеристики пациентов с РЭ, ассоциированным с ДГЭР, целесообразно изучение нарушений сна и их взаимных влияний на эмоционально-личностную сферу пациента, поскольку полноценный сон обеспечивает гармоническую психическую деятельность индивида.

Особенности нарушений сна и эмоциональные феномены удовлетворения ночным сном изучались с помощью оценочной шкалы Ю.А. Александровского [1]. Оценка выраженности пресомнических (засыпания), интрасомнических (собственно ночного сна) и постсомнических (пробуждения) расстройств по пятибалльной системе с расчетом суммарного и парциальных индексов нарушений сна позволяет изучить их выраженность и структуру. При этом учитывается время до засыпания, общая продолжительность сна, число пробуждений, качество самочувствия при утреннем пробуждении и общая удовлетворенность ночным сном. При отсутствии расстройств сна суммарная оценка по шкале не превышает 6 баллов, пограничным расстройствам сна соответствует уровень 7-12 баллов, значения от 13 и выше являются признаком неблагополучия.

Качество жизни (КЖ) как интегральный показатель состояния здоровья является одной из ключевых характеристик эмоционально-личностной сферы человека, особенно при наличии у него заболеваний с невысоким уровнем летальности и инвалидизации. При этом КЖ отражает субъективное восприятие пациентом влияния болезни на различные проявления социальной, физической, интеллектуальной и иных составляющих повседневной жизни [261]. Понятие КЖ настолько индивидуально, что не имеет общепринятого норматива, и существующие стандартизированные опросники позволяют обнаружить лишь тенденции в изменении КЖ по ощущениям пациента.

Специализированные для русскоговорящих гастроэнтерологических больных опросники находятся в стадии разработки. В работе применен адаптированный Я.М. Рутгайзером и А.Г. Михайловым [123] опросник общего типа (тест КЖ КНЦ РАМН), который позволяет системно охарактеризовать ограничения в жизненных проявлениях вследствие хронически протекающего заболевания, в том числе и заболевания органов пищеварения. В процессе исследования пациент оценивает возникшие вследствие болезни ограничения в жизни и свое отношение к данному обстоятельству по 4-балльной системе: в границах от «-2 баллов» (очень переживаю) до «+1 балл» (рад этому). Интерпретация уровня снижения КЖ определяется общим числом шкал, выбранных пациентом как негативно влияющих на него (индекс выбранных шкал – ИВШ), а также суммой баллов по всем выбранным шкалам с учетом математического знака (индекс качества жизни – ИКЖ). Для графической интерпретации уровня КЖ также вычерчивается профиль КЖ.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинические особенности ГЭРБ–ДГЭР

#### 3.1.1 Особенности течения ГЭРБ–ДГЭР

При изучении клинических особенностей течения ГЭРБ–ДГЭР установлено, что давность РЭ, верифицированная по имеющимся в амбулаторных картах протоколам эндоскопического и рентгенологического исследований верхних отделов пищеварительного тракта, сопоставима в обеих группах больных. В абсолютном большинстве случаев (120 пациентов – 93,0%) она не превышала 5-летний срок (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных ГЭРБ–ДГЭР по давности рефлюкс-эзофагита

Группы больных	Вариант РЭ	Давность заболевания, абс. (%)			
		Менее 1 года	1-5 лет	6-10 лет	Свыше 10 лет
Группа I (n=70)	РЭ I степени	34 (69,4)	13 (26,5)	1 (2,0)	1 (2,0)
	РЭ II степени	10 (47,6)	9 (42,9)	1 (4,8)	1 (4,8)
	Всего	44 (62,8)	22 (31,4)	2 (2,9)	2 (2,9)
Группа II (n=59)	РЭ I степени	21 (56,8)	13 (35,1)	3 (8,1)	0
	РЭ II степени	12 (54,5)	8 (36,4)	2 (9,1)	0
	Всего	33 (55,9)	21 (35,6)	5 (8,5)	0

И если в группе I максимальная продолжительность РЭ составила 11,5 лет, то в группе II 10-летний рубеж длительности заболевания даже не был преодолен, при том, что 30% пациентов группы I имели давность пищеводных жалоб, превышающую 2 года, тогда как в группе II – всего 20%. Средняя их продолжительность составила соответственно  $2,1 \pm 0,35$  и  $2,2 \pm 0,31$  года ( $P > 0,05$ ).

При этом большинство пациентов (77 человек – 59,7%) обращались за медицинской помощью уже в первый год заболевания. Для 51 человека (39,5%) настоящее обращение было первичным, 78 пациентов (60,5%) обращались и раньше, но уточненный диагноз ГЭРБ в настоящем исследовании был установлен впервые у 32 из них (41,0%).

У двух третей больных ГЭРБ (86 человек – 66,7%) при обращении был диагностирован неэрозивный вариант РЭ, соответствующий I степени выраженности, у трети – эрозивный РЭ – II степени (43 человека – 33,3%).

Изучение непосредственного повода для обращения к врачу больных ГЭРБ–ДГЭР показало, что для большинства пациентов им служила упорная изжога, не исчезающая после приема пищевых антацидов или антацидов безрецептурного отпуска либо возобновляющаяся вскоре после их приема (65 человек – 50,3%). Несколько реже обращения были связаны с сочетанием изжоги и тошноты (29 человек – 22,5%) либо общим плохим самочувствием в связи с абдоминальными болями в эпигастрии и правом подреберье, упорством изжоги, тошноты, кислого или горького привкуса (13 человек – 10,1%). По направлению врачей оториноларингологов обратилось 14 пациентов (10,9%), для 8 пациентов (6,2%) поводом для обращения послужил неприятный запах изо рта.

Результаты изучения субъективной оценки самочувствия больных на момент их обращения с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) свидетельствуют, что у больных ГЭРБ–ДГЭР эрозивный вариант РЭ протекает в обеих группах со значимо более низкой оценкой своего самочувствия пациентом (соответственно  $4,49 \pm 0,44$  и  $4,24 \pm 0,44$  см), чем неэрозивный вариант РЭ ( $5,71 \pm 0,29$  и  $5,64 \pm 0,25$  см,  $P_1=0,024$  и  $P_2=0,004$ ).

В процессе настоящего исследования была уточнена коморбидная патология пищеварительной системы.

Патологические состояния зоны пищеводно-желудочного перехода, сопровождающиеся развитием РЭ, были представлены в первую очередь недостаточностью кардии в 67 случаях (51,9%): в группе больных I она имела место в 33 наблюдениях (47,1%), в группе II встречалась с несколько большей частотой – в 34 случаях (57,6%,  $P=0,235$ ). Недостаточность кардии во всех случаях не превышала I-II степени и проявлялась отсутствием ее смыкания на величину от  $\frac{1}{3}$  до  $\frac{1}{2}$  окружности пищевода, определяемым в процессе проведения ЭГДС.

Аксиальные ГПОД диагностированы у 49 больных ГЭРБ (38,0%), они значимо чаще имели место у пациентов группы II (32 наблюдения – 54,2%) сравни-

тельно с группой I (17 человек – 24,3%,  $P < 0,001$ ), что согласуется с основным критерием разделения больных на группы в зависимости от наличия признаков ДСТ, одним из висцеральных проявлений которой и являются ГПОД. Соответственно, обнаружена и прямая положительная корреляция умеренной силы между частотой выявления ГПОД и большим числом стигм ДСТ ( $r_s = 0,307$ ;  $P < 0,001$ ), определяющим принадлежность пациента к группе II. Что касается степени выраженности ГПОД, то I степень определялась в 38 случаях (77,6%), II – в 11 (22,4%), межгрупповых различий по частоте их не отмечено ( $P = 0,439$ ).

Во всех случаях ГЭРБ–ДГЭР, протекающей с РЭ, были выявлены клиникo-морфологические признаки хронического гастрита. Причем с учетом критериев включения пациентов в исследование, одной из его существенных особенностей явилось наличие ДГР, отмеченного при проведении эндоскопии в 59 случаях (45,7%).

Для больных ГЭРБ–ДГЭР наиболее типично было наличие хронического очагового атрофического гастрита с преимущественной локализацией атрофии СОЖ в его антральном отделе (92 случая – 71,3%), реже – сочетанное поражение тела и антрума (37 наблюдений – 28,7%). Эрозии преимущественно в зоне антрума были отмечены в 35 случаях (27,1%), которые у 16 больных сочетались с эрозиями в луковице ДПК (12,4%) на фоне дуоденита (89 случаев – 68,9%). В процессе эндоскопического исследования присутствие желчи в просвете ДПК отмечено в 44 случаях (34,1%), симптом «манной крупы» – в 73 (56,6%). Межгрупповых различий в частоте выявления структурных особенностей СОЖ и ДПК не отмечено ( $P = 0,618$ ).

Уреазная активность, ассоциируемая с присутствием *H. pylori* в СОЖ, в биоптатах из антрального отдела желудка обнаружена в 53 случаях (41,1%), достоверных различий по частоте положительного уреазного теста у больных групп I и II не обнаружено ( $P = 0,774$ ).

Разные варианты заболеваний билиарной системы диагностированы у 107 пациентов (82,9%) с ГЭРБ–ДГЭР, не обнаруживая достоверных различий в группах больных в зависимости от наличия проявлений ДСТ ( $P = 0,467$ ).

Преобладающими по частоте в обеих группах пациентов явились дисфункциональные расстройства (дискинезии) ЖВП: в группе I соответственно 25 случаев (35,7%), в группе II – 23 (39,0%). Достаточно широко представлен хронический бескаменный холецистит: в группе I он имел место в 24 наблюдениях (34,3%), в группе II – в 18 (30,5%). Желчнокаменная болезнь на разных стадиях своего течения (билиарный сладж, калькулезный холецистит, ПХЭС) отмечена в 6 случаях (8,6%) в группе I и в 11 (18,6%) – в группе II.

В клинической когорте больных ГЭРБ–ДГЭР отмечена высокая частота структурных аномалий желчного пузыря, которые диагностированы при ультразвуковом сканировании органов брюшной полости в 45 случаях (34,9%): у 22 пациентов в группе I (31,4%) и у 23 (39,0%) в группе II ( $P=0,390$ ). Они во всех случаях были представлены аномалиями формы органа (перегибы, перетяжки, S-образная деформация, форма фригийского колпака). При этом аномалии расположения, количества и размеров желчного пузыря обнаружены не были. Их врожденный характер, а, следовательно, принадлежность к висцеральным признакам ДСТ, подтверждало наличие сходных аномалий желчного пузыря у близких родственников в 33 случаях (73,3%). Кроме того, при УЗИ брюшной полости ни в одном случае не было отмечено изменений контуров желчного пузыря, типичных для перипроцесса. В 30 случаях (66,7%) аномалии строения желчного пузыря сопровождали дискинезии билиарного тракта и в 15 (33,3%) – хронический бескаменный холецистит.

Достаточно важным аспектом представления больных ГЭРБ является изучение у них факторов, рассматриваемых в качестве преморбидных, а именно, употребление алкоголя и курения. Среди них доля лиц, отрицающих традиционное употребление алкогольных напитков, составила 78,3% (101 человек), тогда как 21,7% (28 человек) не исключали приема алкоголя. В исследуемых группах больных достоверных различий по факту употребления алкоголя не получено ( $P=0,730$ ): число употребляющих спиртные напитки в группе I составило 16 человек (22,9%), в группе II – 12 (20,3%). При этом все больные ГЭРБ как несистематически, так и традиционно употребляющие алкогольные напитки однозначно



отмечали провоцирующую роль игристых вин и пива в отношении изжоги. Кроме того 116 больных ГЭРБ (89,9%) замечали, что сам факт употребления любого алкогольного напитка непосредственно провоцировал эпизод изжоги либо инициировал обострение заболевания в виде серии повторяющихся эпизодов.

Что касается курения, то в настоящем исследовании доказательств его роли как фактора, предрасполагающего к развитию ГЭРБ–ДГЭР, получено не было. Большинство пациентов на момент исследования были людьми некурящими (101 человек – 78,3%), 3 человека (2,3%) курили исключительно редко, не считая себя при этом курильщиками, регулярно курили 25 человек (19,4%). При этом различий по частоте курения в группах больных с диспластозависимыми признаками не зарегистрировано ( $P=0,456$ ): в группе I их было 13 человек (18,6%), в группе II – 12 (20,3%). Важно отметить, что ни один из курильщиков, а также ранее куривших людей не рассматривал курение как провоцирующий фактор в отношении возникновения эпизода изжоги.

Проведение корреляционного анализа ранговым методом (Спирмена) обнаружило наличие связи средней силы ( $r_s=0,541$ ;  $P<0,001$ ) между курением и традиционным употреблением алкоголя среди больных ГЭРБ–ДГЭР, тогда как значимых прямых и обратных корреляционных связей курения ( $r_s$  в интервале от  $-0,067$  до  $+0,144$ ;  $P>0,05$ ) и потребления алкоголя ( $r_s$  в интервале от  $-0,070$  до  $+0,118$ ;  $P>0,05$ ) с основными пищеводными и внепищеводными проявлениями ГЭРБ, а также выраженностью РЭ отмечено не было.

Изучение массы тела как фактора риска развития ГЭРБ–ДГЭР подтвердило роль избыточной массы тела и ожирения в этом качестве, установленную разными исследователями.

В исследованной когорте было 3 больных (2,3%) ожирением (ИМТ выше  $30,0 \text{ кг/м}^2$ ), соответствующим степени IIa, два из которых были из состава группы II. Избыточную массу тела (ИМТ  $25,0\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$ ) имели 23 человека (17,8%): в группе I их 9 (12,9%), в группе II – 14 (23,7%). В числе больных ГЭРБ были и пациенты с недостаточной массой тела (ИМТ ниже  $18,5 \text{ кг/м}^2$ ), всего 13 человек (10,1%), в том числе в группе I – 5 человек (7,1%), в группе II – 8 (13,6%). Таким

образом, в группе больных с признаками ДСТ был наиболее выражен «разброс» по массе тела – от дефицита до ожирения, число лиц с нормативными показателям ИМТ составило 35 человек (59,3%), тогда как в группе лиц без признаков ДСТ – 55 человек (78,6%), что выходит за рамки тенденции ( $P=0,060$ ).

### **3.1.2 Клиническая характеристика ГЭРБ–ДГЭР**

Клиническая картина ГЭРБ–ДГЭР складывалась из пищеводной симптоматики, внепищеводных проявлений, абдоминальных болей и симптомов диспепсии в разных комбинациях (таблица 4, рисунок 2).

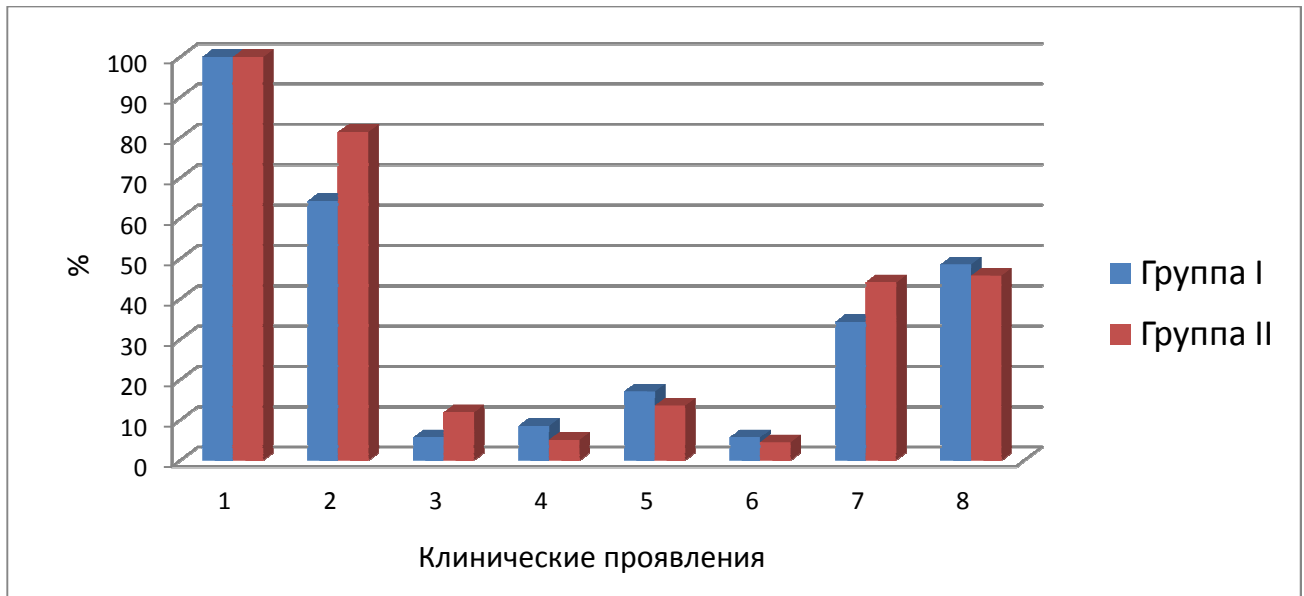
В обеих группах независимо от выраженности РЭ ( $P>0,05$ ) у всех больных имела место изжога как в форме моносимптома, несколько преобладая у пациентов группы I (соответственно в группах у 57,1% и 42,4%,  $P=0,137$ ), так и в комбинации с другими видами диспепсии и внепищеводными проявлениями. Регургитация, наоборот, регистрировалась чаще в группе II (81,4% случаев против 64,3% случаев у пациентов группы I,  $P=0,05$ ). Что касается других симптомов ГЭРБ, то не только статистически значимых, но и заметных различий по частоте их выявления в связи с наличием либо отсутствием признаков ДСТ и выраженности воспалительно-эрозивных изменений в пищеводе не отмечено ( $P>0,3-0,9$ ). Тем не менее, обращает внимание, что 33-48% больных отмечали кислый привкус и 43-51% – горький, тогда как частота выявления всех других признаков не превышала 23%.

Во всех случаях рефлюксный синдром был представлен изжогой. Анализ анкетирования пациентов по шкале интенсивности изжоги показал, что в большинстве случаев она возникала редко, не ежедневно (у 58 больных – 45,0%) либо каждый день (у 26 пациентов – 20,2%). Существенно меньшая часть пациентов (8 человек – 6,2%) отмечала развитие эпизода изжоги после каждого приема пищи или неоднократно в течение дня (28 больных – 21,7%). В 9 случаях (6,9%) изжога возникала не только в виде повторяющихся дневных эпизодов, но и ночью.

Таблица 4 – Частота основных проявлений ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Основные клинические проявления	Частота выявления клинических признаков, абс. (%)							P <sub>2</sub>	P
	Группа I			P <sub>1</sub>	Группа II				
	РЭ I степени n=49	РЭ II степени n=21	Всего по группе I n=70		РЭ I степени n=37	РЭ II степени n=22	Всего по группе II n=59		
Пищеводные проявления ГЭРБ									
Изжога как моносимптом	29 (59,2)	11 (52,4)	40 (57,1)	0,792	17 (46,0)	8 (36,4)	25 (42,4)	0,653	0,137
Изжога в комбинации с билиарной диспепсией	10 (20,4)	4 (19,0)	14 (20,0)	0,848	9 (24,3)	6 (27,3)	15 (25,4)	0,972	0,603
Изжога в комбинации с болями и диспепсией	6 (12,2)	3 (14,3)	9 (12,9)	0,881	7 (18,9)	5 (22,7)	12 (20,3)	0,961	0,371
Изжога в комбинации с внепищеводными проявлениями	4 (8,2)	3 (14,3)	7 (10,0)	0,731	4 (10,8)	3 (13,6)	7 (11,9)	0,952	0,951
Регургитация	29 (59,2)	16 (76,2)	45 (64,3)	0,894	29 (78,4)	19 (86,4)	48 (81,4)	0,676	0,05
Отрыжка воздухом	3 (6,1)	1 (4,8)	4 (5,7)	0,728	5 (13,5)	2 (9,1)	7 (11,9)	0,926	0,348
Дисфагия	4 (8,2)	2 (9,5)	6 (8,6)	0,774	2 (5,4)	1 (4,5)	3 (5,1)	0,672	0,667
Ретростернальные боли	7 (14,3)	5 (23,8)	12 (17,1)	0,535	6 (16,2)	2 (9,1)	8 (13,6)	0,706	0,762
Халитоз	3 (6,1)	1 (4,8)	4 (5,7)	0,728	3 (8,1)	1 (4,5)	4 (6,8)	0,963	0,914
Привкус кислый	17 (34,7)	7 (33,3)	24 (34,3)	0,872	18 (48,6)	8 (36,4)	26 (44,1)	0,521	0,339
Привкус горький	25 (51,0)	9 (42,9)	34 (48,6)	0,719	17 (45,9)	10 (45,5)	27 (45,8)	0,810	0,888
Внепищеводные проявления ГЭРБ									
Першение/ком в горле	3 (6,1)	2 (9,5)	5 (7,1)	1,0	4 (10,8)	1 (4,5)	5 (8,5)	0,721	0,973
Осиплость голоса	8 (16,3)	2 (9,5)	10 (14,3)	0,709	4 (10,8)	1 (4,5)	5 (8,5)	0,721	0,455
Рефлюксный кашель	–	–	–		–	1 (4,5)	1 (1,7)	–	–

Примечание: P<sub>1</sub> и P<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей больных в подгруппах, P – больных в группах I и II (критерий z); n – численность групп



Примечание: 1 – изжога; 2 – регургитация; 3 – воздушная отрыжка; 4 – дисфагия; 5 – ретростернальный дискомфорт; 6 – халитоз; 7 – кислый привкус; 8 – горький привкус

Рисунок 2 – Частота клинических симптомов ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия проявлений ДСТ

Достоверных межгрупповых различий при анализе частоты возникновения изжоги не обнаружено ( $P=0,233$ ).

При этом отдельные ее эпизоды возникали после действия конкретного постурального либо пищевого провоцирующего фактора в 64 случаях (49,6%), в 48 (37,2%) – как обострение болезни, длящееся несколько дней, а в 13 (10,1%) – несколько недель и даже 1-2 месяца. При этом 4 пациента (3,1%) отмечали у себя изжогу практически постоянно. Достоверных различий в течении ее эпизодов в I и II группах больных не установлено ( $P=0,650$ ).

Что касается продолжительности эпизодов изжоги, то в большинстве случаев (89 пациентов – 69,0%) речь шла о периоде времени менее одного часа, реже (32 больных – 24,8%) они длились по несколько часов и даже большую часть дня, кратковременными изжоги были лишь у 8 пациентов (6,2%). По продолжительности эпизодов изжоги различий в исследуемых группах пациентов не установлено ( $P=0,618$ ).

Самопроизвольно изжога быстро прекращалась лишь у одного пациента (0,8%), 67 пациентов (51,9%) достигали исчезновения симптома, исключив действие провоцирующего фактора, в большинстве случаев им выступал постуральный

– либо работа с наклоном туловища, либо горизонтальное положение тела, изменяя которые удавалось купировать изжогу. Приемом ощелачивающей пищи (молоко) добивались прекращения изжоги лишь двое больных (1,6%), остальным требовался однократный прием антацидных средств (35 человек – 27,1%) либо даже повторный (22 человека – 17,0%). Два пациента (1,6%) жаловались на то, что изжога, начавшись, не уступала никаким предпринятым ими действиям, пока постепенно не исчезала, оставив после себя продолжительный загрудинный дискомфорт.

При анализе данного пункта шкалы интенсивности изжоги отмечена тенденция ( $P=0,098$ ) к более частой эффективности исключения постурального провоцирующего фактора в группе пациентов с признаками ДСТ (38 случаев – 64,4%) сравнительно с группой пациентов без диспластозависимого фенотипа (29 случаев – 41,4%). Оценивая обнаруженную тенденцию, следует принять во внимание факт большей частоты выявления в группе II недостаточности кардии (34 случая – 57,6%) и ГПОД (32 случая – 54,2%) сравнительно с группой I, где представленность данных признаков была существенно меньше – соответственно 33 случая недостаточности кардии (47,1%;  $P=0,235$ ) и 17 случаев ГПОД (24,3%;  $P<0,001$ ).

Изучение связи недостаточности кардии и ГПОД с постуральными реакциями больного показало наличие между ними положительной корреляции. Так, коэффициент корреляции рангов  $r_s$  для недостаточности кардии составил 0,578 ( $P<0,001$ ), соответствуя средней силе связи, для ГПОД – слабой ( $r_s=0,202$ ,  $P=0,022$ ).

Субъективная оценка степени влияния изжоги на самочувствие и настроение больных ГЭРБ–ДГЭР показала, что нейтральное («терпимое») отношение к факту периодического появления изжоги отметил лишь 1 пациент (0,8%). В 52 случаях (40,3%) больным ГЭРБ–ДГЭР изжога «мешала» в повседневной жизни, еще 47 человек (36,4%) испытывали при этом «досаду», а 29 человек (22,5%) демонстрировали наиболее негативную эмоциональную оценку («изжога меня мучает»). При этом эвалюативная характеристика изжоги как ведущего признака

ГЭРБ статистически достоверно не различалась в исследуемых группах больных ( $P=0,274$ ), однако определялась степень воспалительно-эрозивных изменений в СОП (рисунки 3 и 4).

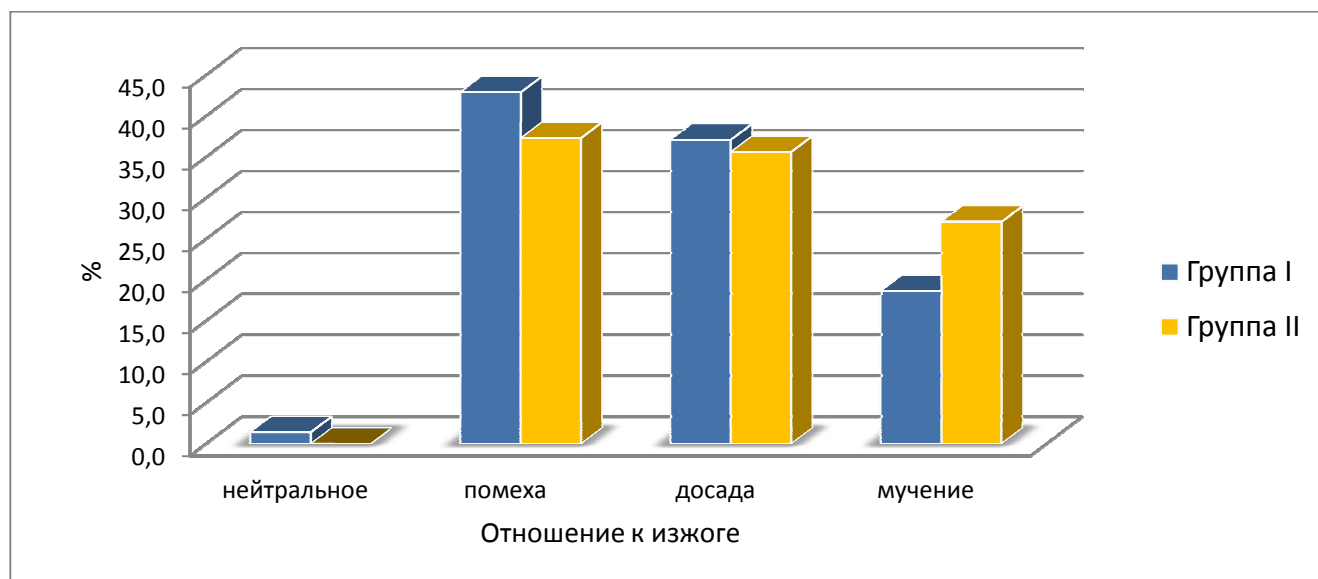


Рисунок 3 – Эвалюативная характеристика изжоги у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия проявлений ДСТ

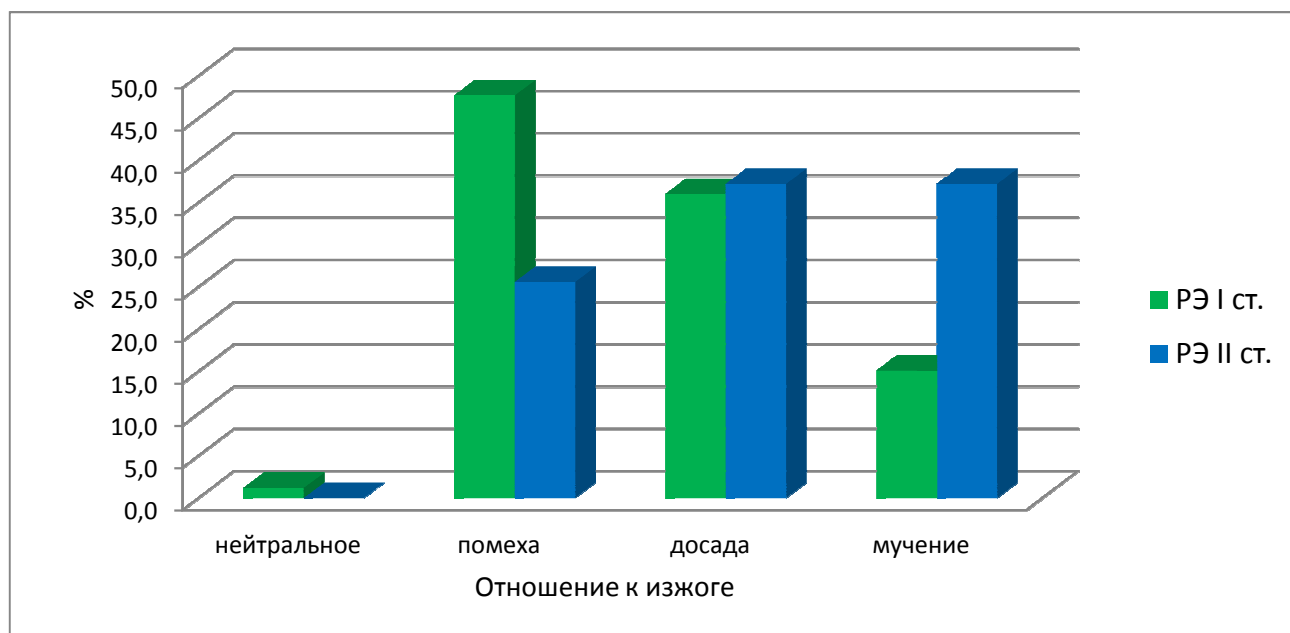


Рисунок 4 – Эвалюативная характеристика изжоги у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности РЭ

Интегральные количественные показатели интенсивности изжоги у больных ГЭРБ–ДГЭР, включая субъективную оценку ее влияния на самочувствие пациента, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Количественные показатели интенсивности изжоги у больных ГЭРБ–ДГЭР

Индексы изжоги, баллы	Показатели интенсивности изжоги ( $\bar{X} \pm s_x$ )					
	Группа I			Группа II		
	РЭ I степени n=49	РЭ II степени n=21	P	РЭ I степени n=37	РЭ II степени n=22	P
Суммарный индекс интенсивности изжоги	15,49±0,57	19,67±1,15	<0,05	15,57±0,65	19,04±1,11	<0,05
Индекс эвалюативной характеристики изжоги	2,53±0,10	3,19±0,17	<0,01	2,81±0,13	3,05±0,18	>0,05

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей больных с РЭ I и II степени внутри групп (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

Что касается других составляющих рефлюксного синдрома, то регургитация содержимого желудка в пищевод отмечена в 93 случаях (72,1%), причем в 62 из них (48,1%) она возникала не только в постпрандиальном периоде, но и в ночные часы. Важно отметить, что кислая регургитация имела место в 41 случае (31,8%), тогда как заброс горького содержимого в пищевод и полость рта – в 52 (40,3%). Регургитацию испытывали 45 пациентов (64,3%) группы I и 48 (81,4%) – группы II ( $P=0,031$ ), что также должно рассматриваться с точки зрения большей частоты встречаемости у них ГПОД и недостаточности кардии как структурных особенностей пищевода-желудочного перехода, сопровождающихся высокой частотой рефлюкса.

Отрыжка воздухом возникала преимущественно вскоре после приема пищи и в горизонтальном положении (независимо от приподнятого положения верхнего плечевого пояса и головы) и имела место в 11 случаях (8,5%), из которых 4 (5,7%) зарегистрированы в группе I и 7 (11,9%) – в группе II ( $P=0,274$ ).

Дисфагия и, особенно, одинофагия у больных ГЭРБ–ДГЭР регистрировались нечасто – соответственно в 9 (7,0%) и 1 (0,8%) случаях, не имея различий между группами больных в зависимости от наличия признаков ДСТ (соответственно  $P=0,439$  и  $P=0,274$ ). Также не обнаружено корреляции дисфагии с недостаточностью кардии, ГПОД, выраженностью регургитации и рефлюксного кашля ( $r_s$  находится в интервале от  $-0,041$  до  $+0,036$ ;  $P>0,05$ ).

Ретростернальных болей при РЭ I-II степени выраженности отмечено не было. Их клиническим эквивалентом выступал постпрандиальный за грудиной дискомфорт в виде чувства тяжести, который имел место в 20 случаях (15,5%) и встречался исключительно у пациентов с эрозивным вариантом РЭ, существенно не различаясь по частоте в группах больных I и II (соответственно 12 (17,1%) и 8 (13,6%) случаев,  $P=0,575$ ).

Халитоз или неприятный запах изо рта (при условии исключения его внепищеводных причин) не был частым признаком ГЭРБ–ДГЭР и отмечен лишь 8 пациентами (6,2%). Однако во всех указанных случаях халитоз как упомянутая в беседе с врачом жалоба носил приоритетный для пациента характер и являлся единственным поводом для обращения, хотя во всех случаях при расспросе выяснялось наличие изжоги разной степени выраженности. Все пациенты с халитозом были моложе 25 лет, их эмоционально негативная оценка симптома объяснялась преимущественно нарушением межличностной коммуникации. Различий по частоте симптома в исследуемых группах больных не зарегистрировано (по 4 случая в группе, соответственно – 5,7% и 6,8%,  $P=0,803$ ).

Для пациентов с ГЭРБ–ДГЭР достаточно типичны жалобы на привкус во рту (111 случаев – 86,0%): кислый привкус отмечали 50 человек (38,8%), горький – 61 (47,3%). Последнее обстоятельство следует рассматривать с учетом большой частоты патологии билиарного тракта (в 107 случаях – 82,9%). Доказательных межгрупповых различий по частоте встречаемости привкуса не отмечено ( $P=0,375$ ): в группе I кислый привкус отмечали 24 пациента (34,3%), горький – 34 (48,6%); в группе II – соответственно 26 (44,1%) и 27 пациентов (45,8%).

Одновременно с наличием привкуса часть больных отмечала жжение в области кончика языка, которое носило упорный характер, не было связано с сокогонными и желчегонными свойствами и вкусом принимаемой пищи, возникало независимо от ее приема в разное время дня. Во всех случаях было исключено наличие железодефицитных и мегалобластных анемий, а также глоссита. Число таких больных составило по 5 человек в каждой группе (соответственно, 7,1% и 8,5%,  $P=0,774$ ).



Внепищеводные проявления рефлюксной природы у больных ГЭРБ–ДГЭР были представлены рефлюксным кашлем, утренней осиплостью голоса, ощущением першения и «кома» в горле, встречавшихся, тем не менее, нечасто (рисунок 5).

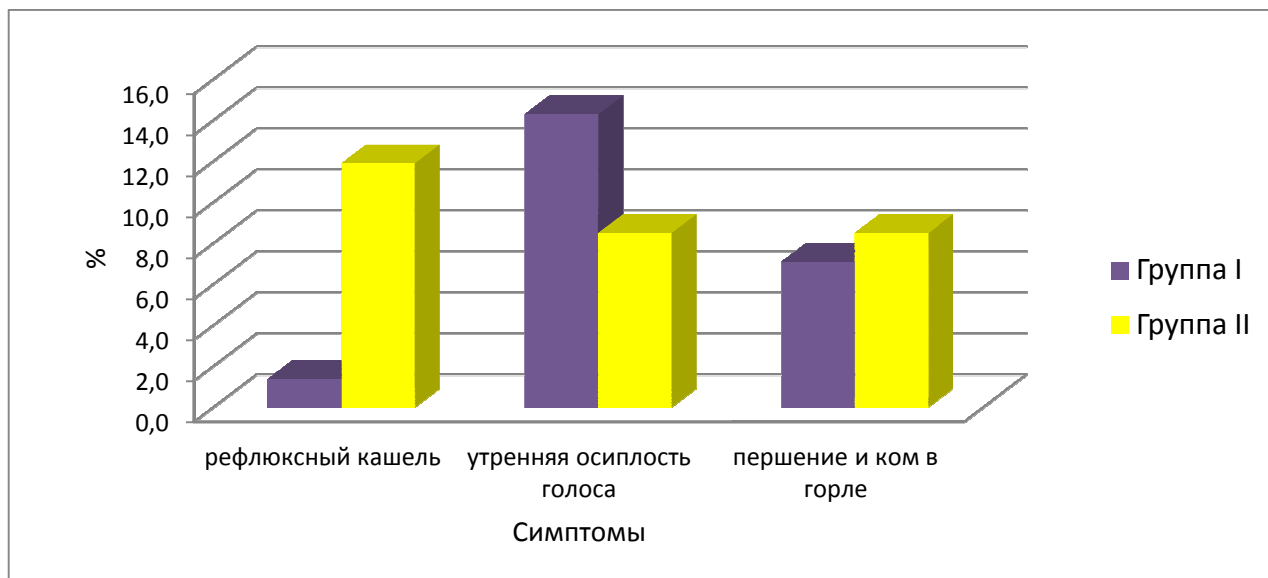


Рисунок 5 – Частота внепищеводных симптомов у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия проявлений ДСТ

Так, рефлюксный кашель отмечали 8 пациентов (6,2%), причем 7 из них с признаками ДСТ из группы II, обнаруживали тем самым достаточно отчетливые различия с пациентами группы I ( $P=0,140$ ). Единственный пациент ГЭРБ с сопутствующей бронхиальной астмой также относился к группе II. Обнаруживалась и слабая положительная корреляция между частотой рефлюксного кашля и наличием ГПОД ( $r_s=0,196$ ;  $P=0,026$ ), а также с диспластозависимым фенотипом, что является отличительным критерием принадлежности пациентов к группе II ( $r_s=0,216$ ;  $P=0,014$ ). Имела место и тенденция ( $P=0,072$ ) к прямой положительной слабой взаимосвязи рефлюксного кашля с наличием эрозивного варианта РЭ ( $r_s=0,159$ ).

Утреннюю осиплость голоса отмечали 15 пациентов с ГЭРБ–ДГЭР (11,6%), причем у 14 из них обращение к гастроэнтерологу для лечения было рекомендовано ЛОР-врачами для уточнения рефлюксной природы симптома. Межгрупповые различия по данному признаку даже не достигали значения тенденции ( $P=0,274$ ) и были в группе I представлены 10 случаями (14,3%) и в группе II – 5 (8,5%). В то

же время треть больных ГЭРБ–ДГЭР (38 человек – 29,5%) отмечала у себя, как правило, затяжное течение респираторных инфекций, протекающих с явлениями ларингита.

Першение и ощущение «кома» в горле также встречались нечасто – 10 случаев (7,8%), не имели межгрупповых различий ( $P=0,774$ ) и были представлены в каждой группе 5 случаями (7,1% и 8,5%).

Абдоминальный болевой синдром, обусловленный коморбидным течением ГЭРБ с хроническим гастритом (100,0%) и патологическими состояниями билиарной системы (82,9%), отмечен в 79 случаях (61,2%). Эпигастральная локализация болей имела место у 62 пациентов (48,1%). Интенсивных болевых ощущений при этом не зарегистрировано, они носили преимущественно характер тяжести и распираания. Их отличительной чертой было, главным образом, постпрандиальное появление: раннее (в течение первых 30-60 минут после еды) в 42 случаях (67,7%) и отсроченное (в течение второго часа после еды и позднее) – в 20 (32,3%), когда эпигастральные боли совпадали по времени с появлением тошноты, а у 17 пациентов (85,0%) – с изжогой. Подобная периодика отсроченных постпрандиальных болевых ощущений отмечена исключительно у пациентов с билиарной патологией, у которых в 9 случаев из 20 (45,0%) имелась гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей, в 11 (55,0%) – хронический некалькулезный холецистит. Высокую частоту ранних эпигастральных болей у больных ГЭРБ–ДГЭР, во всех случаях протекающей на фоне хронического гастрита, следует рассматривать с учетом нарушения механизма функционирования зоны пищеводно-желудочного перехода при наличии недостаточности кардии (67 человек – 51,9%) и ГПОД (49 человек – 38,0%), создающих условия для развития рефлюксов в пищевод во вторую фазу желудочного пищеварения.

По частоте регистрации эпигастральных болей в группах пациентов с учетом имеющихся у них признаков ДСТ выявлялись достоверные различия ( $P=0,039$ ): боли отмечены в 40 случаях (57,1%) больных группы I и в 22 (37,3%) – группы II (таблица 6).

Таблица 6 – Частота обнаружения абдоминальных болей и диспепсических расстройств у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Основные клинические проявления	Частота выявления клинических проявлений, абс. (%)							P <sub>2</sub>	P
	Группа I			P <sub>1</sub>	Группа II				
	РЭ I степени n=49	РЭ II степени n=21	Всего по группе I n=70		РЭ I степени n=37	РЭ II степени n=22	Всего по группе II n=59		
Локализация абдоминальных болей									
Эпигастрий	30 (61,2)	10 (47,6)	40 (57,1)	0,429	17 (45,9)	5 (22,7)	22 (37,3)	0,133	0,039
Правое подреберье	18 (36,7)	9 (42,9)	27 (38,6)	0,826	14 (37,8)	9 (40,9)	23 (39,0)	0,988	0,893
Желудочная и билиарная диспепсия									
Тошнота	24 (49,0)	8 (38,1)	32 (45,7)	0,564	21 (56,8)	13 (59,1)	34 (57,6)	0,921	0,242
Горечь во рту	25 (51,0)	9 (42,9)	34 (48,6)	0,719	17 (45,9)	10 (45,5)	27 (45,8)	0,810	0,888
Снижение аппетита	23 (46,9)	8 (38,1)	31 (44,3)	0,677	21 (56,8)	12 (54,5)	33 (55,9)	0,921	0,256
Кишечная диспепсия									
Метеоризм	8 (16,3)	4 (19,0)	12 (17,1)	0,943	6 (16,2)	5 (22,7)	11 (18,6)	0,784	0,993
Диарея	5 (10,2)	1 (4,8)	6 (8,6)	0,784	5 (13,5)	3 (13,6)	8 (13,6)	0,702	0,532
Запоры	11 (22,4)	3 (14,3)	14 (20,0)	0,652	10 (27,0)	6 (27,3)	16 (27,1)	0,781	0,458
Чередование запоров и диареи	5 (10,2)	4 (19,0)	9 (12,9)	0,536	9 (24,3)	4 (18,2)	13 (22,0)	0,824	0,257
Примечание: P <sub>1</sub> и P <sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей больных в подгруппах, P – больных в группах I и II (критерий z); n – численность групп									

Болевые ощущения в правом подреберье имели место у 50 пациентов (38,8% случаев) и по своим клиническим особенностям полностью соответствовали «синдрому правого подреберья», характерному для заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей в зависимости от типа моторно-тонических расстройств сфинктерного аппарата билиарного тракта. В обеих группах пациентов они встречались с близкой частотой: 27 случаев (38,6%) в группе I и 23 случая (39,0%) в группе II ( $P=0,893$ ), что соответствует высокой частоте коморбидной патологии билиарной системы (107 случаев – 82,9%) в клинической когорте больных ГЭРБ–ДГЭР.

Различий по частоте болевых ощущений разной локализации, а также проявлений желудочной, билиарной и кишечной диспепсии в зависимости от выраженности воспалительно-эрозивных изменений в группах обследованных больных ГЭРБ–ДГЭР не отмечено ( $P>0,05$ ).

Тошнотой как одним из проявлений билиарной диспепсии страдала практически половина пациентов (66 человек – 51,2%) с некоторым преобладанием ее у лиц с признаками ДСТ: в группе I тошноту отмечали 32 человека (45,7%), в группе II – 34 (57,6%,  $P=0,242$ ).

Поскольку тошнота при заболеваниях органов пищеварения расценивается в качестве клинического эквивалента ДГР [54,89], то распространенность данного признака также объяснима с точки зрения высокой частоты заболеваний желчевыводящих путей у больных ГЭРБ–ДГЭР, в том числе и представляющих собой висцеральный признак ДСТ – аномалий формы желчного пузыря, число которых преобладает в группе II (23 человека – 39,0%) сравнительно с группой I (21 человек – 30,0%,  $P=0,390$ ).

В половине случаев больные ГЭРБ–ДГЭР либо не отмечали заметного изменения аппетита на момент обращения к врачу и проведения обследования либо считали его несколько сниженным (64 человека – 49,6%), лишь 1 пациент (0,8%) расценивал его как возросший, межгрупповых различий при оценке аппетита также не отмечено ( $P=0,256$ ).

Примечательно, что от употребления продуктов, провоцирующих появление изжоги (сдобные изделия, жареное мясо и птица, салаты с майонезом, кислые напитки и пр.), отказывались 59 (45,7%) больных ГЭРБ–ДГЭР, причем в их числе было 39 из 43 пациентов с эрозивным РЭ (90,7%). Но при этом все они были настроены на возврат к привычному для них рациону питания, в том числе с продуктами-провокаторами изжоги, после установления неопасного для жизни диагноза и проведения лечения. Во всех остальных случаях (70 пациентов – 54,3%) больные игнорировали диетические ограничения, предпочитая прием антацидных препаратов или ошелачивающих продуктов (молоко, минеральные воды) для купирования эпизодов изжоги либо ИПП в режиме «по требованию» или короткими курсами. В их числе преобладали больные с неэрозивным вариантом РЭ (66 человек – 94,3%).

Кишечная диспепсия отсутствовала у 63 (48,8%) больных ГЭРБ–ДГЭР, запоры имели место у 30 пациентов (23,3%), диарея – у 14 (10,9%), чередование запоров и диареи – у 22 (17,0%). Межгрупповые различия в зависимости от наличия у больных диспластозависимых признаков имели отношение к большей частоте кишечных расстройств в группе II (37 случаев – 62,7%) сравнительно с группой I (29 случаев – 41,4%,  $P=0,112$ ), не выходя, тем не менее, за рамки тенденции. Следует упомянуть, что все диагностированные случаи долихосигмы (11 человек) и мегаколон (4 человека), сопровождающиеся запорами и представляющие собой висцеральное проявление ДСТ, отмечены в группе II.

Объективные признаки заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в клинической когорте больных определялись их коморбидным течением, степенью выраженности воспалительных изменений в слизистых оболочках ЭГДЗ, особенно протекающих с наличием эрозий, а, учитывая высокую частоту сопутствующей патологии билиарного тракта (в 107 случаях – 82,9%), – и поражением желчного пузыря и ЖВП.

Умеренная и легкая пальпаторная болезненность передней брюшной стенки определялась в 79 случаях (61,2%), преимущественно в правом подреберье, эпигастрии и по ходу толстой кишки, не обнаруживая заметных различий по частоте

в исследуемых группах, в том числе и при разной степени выраженности РЭ: в группе I она составила 43 случая (61,4%), в группе II – 36 (61,0%,  $P=0,962$ ). Напряжения мышц передней брюшной стенки и «мышечной защиты» не определялось. Симптом Маркелова в виде болезненности при давлении на мечевидный отросток грудины у больных ГЭРБ–ДГЭР имел место в 41 (31,8%) наблюдении, в первую очередь, у больных с ГПОД (83,7% всех ГПОД). Положительным этот симптом был у всех пациентов с ГПОД II степени (11 человек), а также преобладал при эрозивном варианте РЭ (31 случай – 75,6%).

Кожная гиперестезия и гипералгезия, выявляемая при разминании кожной складки симметрично на уровне  $D_5$ - $D_6$  и  $D_7$ - $D_9$ , где представлена сегментарная иннервация пищевода и желудка (зоны Захарьина-Геда) отмечена также преимущественно у больных с эрозивным вариантом РЭ и выраженными воспалительными изменениями в слизистых оболочках ЭГДЗ: 13 человек (18,6%) в группе I и 12 (20,3%) – в группе II ( $P=0,456$ ). На уровне сегментарной иннервации желчного пузыря и желчных протоков ( $D_8$ - $D_9$ ) отмечена болезненность у 51 из 107 пациентов (47,7%) с сопутствующей патологией билиарного тракта. Межгрупповых различий в представленности этого признака установлено не было ( $P=0,467$ ). Признаки ирритации солнечного сплетения отмечены в равной степени в обеих группах больных (по 4 пациента, соответственно в 5,7% и 6,8% наблюдений,  $P=0,803$ ).

### **3.1.3 Морфологическая характеристика слизистых оболочек ЭГДЗ у больных ГЭРБ–ДГЭР**

В соответствии с положениями Монреальского консенсуса (2006) и Национальных стандартов диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Н. *pylori* заболеваний (2013), РЭ является диагностически значимым клинико-эндоскопическим проявлением ГЭРБ, наличие у пациентов которого служило обязательным критерием их включения в исследование.

РЭ I степени (неэрозивный вариант) обнаружен у 86 пациентов (66,7% случаев) с ГЭРБ–ДГЭР. Его эндоскопическая картина характеризовалась преимуще-

ственно катаральным (простым) воспалением в дистальном отделе пищевода в виде гиперемии, локального отека с гиперсекрецией слизи, сглаженности складок СОП. Указанные изменения располагались циркулярно над зоной пищеводно-желудочного перехода либо (16 случаев – 18,6%) вдоль складок СОП. В большинстве наблюдений (72 пациента – 83,7%) отек СОП был выражен незначительно или умеренно (14 больных – 16,3%), не нарушая проходимости пищевода эндоскопом. В 9 случаях (10,5%) однотипные изменения локализовались и в среднем отделе пищевода. Явления рефлюкса в пищевод в момент исследования происходили в 32 случаях (37,2%), из которых в 26 (81,3%) рефлюксат содержал визуально различимую примесь желчи, в остальных случаях (6 больных – 18,7%) в его составе было желудочное содержимое с прозрачной слизью.

РЭ II степени отмечен в 43 наблюдениях (33,3%) и характеризовался наличием эрозий на фоне выраженных воспалительных изменений в СОП. Они, в первую очередь, проявлялись ее умеренной (24 случая – 55,8%) или выраженной (19 случаев – 44,2%) диффузной гиперемией, сглаженностью складок с разрыхленностью СОП. Последняя отмечена в большинстве наблюдений – у 31 пациента (72,1%), причем во всех этих случаях в момент исследования отмечался рефлюкс желудочного содержимого с примесью желчи. Такая особенность СОП может быть проявлением ее реакции на повторяющееся колликативное воздействие щелочного рефлюксата. Всего же визуально различимый заброс окрашенного желчью содержимого желудка имел место в 34 случаях (79,1%). Контактная ранимость СОП регистрировалась в 13 наблюдениях (30,2%). Максимально выраженные изменения пищевода у всех больных локализовались в его дистальном отделе, в 8 случаях (18,6%) они захватывали и среднюю треть пищевода, у одного (2,3%) пациента были зарегистрированы во всех отделах органа при том, что эрозии выявлялись только над зоной НПС.

Протяженность линейных эрозий по вершинам складок СОП без перехода на межскладочные пространства весьма варьировала – от 2-3 до 10-12 мм. В 11 случаях (25,6%) они были единичными. Множественные эрозии (32 человека – 74,4%) были преимущественно сливающимися с распространением на межскла-

дочные пространства СОП. Наложения фибрина на их поверхности имелись в 9 случаях (20,9%).

Эндоскопическое исследование обнаружило картину РЭ I степени у 24 пациентов (27,9%) с ГПОД и РЭ II степени – у 25 (58,1%). При этом неэрозивный вариант РЭ сопровождал ГПОД I степени в 21 случае (87,5%) и лишь в 3 (12,5%) – ГПОД II степени. Эрозивный же вариант РЭ имел место в 17 случаях ГПОД II степени (68,0%) и 8 (32,0%) – ГПОД I степени.

Недостаточность кардии, отмеченная при эндоскопическом исследовании у 67 пациентов с ГЭРБ–ДГЭР, у 43 из них (64,2%) сопровождалась явлениями РЭ I степени и у 24 (35,8%) – РЭ II степени.

Проведение количественной оценки выраженности изменений СОП и СОЖ больных ГЭРБ–ДГЭР с использованием качественно-количественных шкал, позволило рассчитать суммарные индексы, комплексно характеризующие степень выраженности обнаруженных изменений. Оценка их значений с учетом наличия или отсутствия у больных признаков ДСТ показала значимые межгрупповые различия: суммарный индекс состояния СОП (ИССОП) у больных группы I составил  $6,73 \pm 0,42$  балла, у больных группы II –  $8,46 \pm 0,58$  баллов ( $P=0,033$ ). Анализ обнаруженных различий позволяет связать превосходящие значения ИССОП у больных с ДСТ в первую очередь с большей частотой у них ГПОД и недостаточности кардии и, соответственно, с большей частотой и выраженностью эрозивного варианта РЭ.

Суммарные индексы состояния слизистых оболочек пищевода (ИССОП) и желудка (ИССОЖ) и их соотношения представлены в таблице 7.

Совершенно очевидно, что положенный в основу разделения больных на подгруппы критерий «неэрозивный РЭ – эрозивный РЭ» и обеспечивает статистически значимые ( $P < 0,001$ ) различия в подгруппах внутри групп I и II. В то же время различия величины ИССОП больных с РЭ I степени в обеих группах незначимы ( $P=0,139$ ). Что же касается РЭ II степени, то у больных с признаками ДСТ его значение превышало значение больных группы I, не выходя за рамки тенденции ( $P=0,072$ ).



Таблица 7 – Индексы качественно-количественной оценки состояния слизистых оболочек пищевода и желудка больных ГЭРБ–ДГЭР

Индексы ССОЖ, баллы	Средние значения индексов, $X \pm s_x$						P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	Группа I			Группа II				
	РЭ I степени (n=49)	РЭ II степени (n=21)	P	РЭ I степени (n=37)	РЭ II степени (n=22)	P		
ИССОП	5,73± 0,44	9,05± 0,79	<0,001	6,91± 0,70	11,05± 0,77	<0,001	0,139	0,072
ИССОЖ	5,83± 0,50	7,47± 0,85	0,084	6,51± 0,63	7,27± 0,72	0,444	0,395	0,853
ИССОП/ ИССОЖ	1,23± 0,12	1,90± 0,53	0,083	1,56± 0,24	1,94± 0,26	0,307	0,176	0,944

Примечание: P – статистическая значимость различий индексов больных в подгруппах групп I и II, P<sub>1</sub> – больных с РЭ I степени в группах I и II, P<sub>2</sub> – больных с РЭ II степени в группах I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

Расчеты суммарных индексов, количественно характеризующих состояние СОЖ больных ГЭРБ–ДГЭР, свидетельствуют о наличии однонаправленных сдвигов значений индексов – при эрозивном варианте РЭ ИССОЖ также несколько выше, чем при неэрозивном в обеих группах больных, однако статистически различия незначимы ( $P > 0,05$ ). При этом соотношение ИССОП/ИССОЖ всегда превышает 1, что свидетельствует о количественном преобладании изменений в СОП над изменениями в СОЖ, в том числе и при неэрозивных вариантах РЭ.

Гистологическое исследование биоптатов из СОП выполнялось при наличии очаговых изменений в СОП, подозрительных в отношении дисплазии и метаплазии пищевода эпителия, множественных сливающихся эрозиях (16 случаев – 12,4%). Ни в одном случае данных за дисплазию эпителия и пищевода Барретта не получено. Структурные особенности СОП определялись выраженностью воспалительных реакций. При РЭ I степени (6 случаев) в многослойном плоском неороговевающем эпителии обнаруживалось неравномерное утолщение, набухание и разрыхление эпителиального пласта, дистрофия его поверхностного слоя, акантоз, в части случаев имела место скудная эозинофильная инфильтрация. В клеточных структурах выявлялись вакуолизация цитоплазмы, явления паракератоза.

При РЭ II степени (10 случаев) имело место сочетание дистрофических изменений пищевода эпителия с признаками реактивного воспаления в собственной пластинке СОП – полнокровием капилляров стромы, необильной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, единичными эозинофилами, лимфоплазмочитарными элементами.

### 3.1.4 Показатели рН-метрии дистального отдела пищевода и моторно-эвакуаторной активности ЭГДЗ больных ГЭРБ–ДГЭР

В ходе проведения 2-часовой рН-метрии пищевода у 56 пациентов с ГЭРБ значения рН в пищеводе, превышающие 8,0 ед., зарегистрированы в 41 случае (73,2%) как сразу после начала исследования, так и в процессе мониторинга уровня рН (таблица 8).

Таблица 8 – Частота регистрации уровня рН при проведении 2-часовой рН-метрии пищевода у больных ГЭРБ–ДГЭР

Значения рН в пищеводе, ед.	Частота регистрации, абс. (%)		
	РЭ I степени (n=33)	РЭ II степени (n=23)	В целом в группе больных ГЭРБ (n=56)
Исходный уровень рН в пищеводе			
Свыше 8,0	10 (30,3)	7 (30,4)	17 (30,4)
6,0-7,9	21 (63,6)	15 (65,2)	36 (64,3)
Менее 6,0	2 (6,1)	1 (4,4)	3 (5,4)
Пиковые уровни рН в пищеводе в процессе мониторинга			
Свыше 8,0	21 (63,6)	14 (60,9)	35 (62,5)
6,0-7,9	9 (27,3)	8 (34,8)	17 (30,4)
Менее 6,0	3 (9,1)	1 (4,3)	4 (7,1)
Примечание: статистически значимых различий показателей больных с РЭ I и II степени не установлено ( $P > 0,05$ при использовании критерия $\chi^2$ ); n – численность групп			

В начале процедуры регистрации независимо от варианта РЭ значения рН в пищеводе натошак свыше 8,0 ед., типичные для ДГЭР, были отмечены у 17 человек (30,4%). При этом зарегистрированы и значения рН ниже 6,0 ед. (3 человека – 5,4%), характеризующие закисление дистального отдела пищевода. В большинстве случаев (36 человек – 64,3%) значения рН над зоной пищеводно-желудочного перехода соответствовали типичным для дистального отдела пищевода – 6,0-7,9 ед. Важно подчеркнуть, что все пациенты со щелочной реакцией в пищеводе на-

тощак в качестве утренней жалобы отмечали ощущение горечи во рту, то есть механизм защелачивания СОП был напрямую связан с явлениями ДГЭР.

В процессе двухчасового мониторинга рН в межпищеварительном периоде у 35 (62,5%) больных ГЭРБ–ДГЭР над зоной НПС регистрировались «пики» рН со значениями свыше 8,0 ед., что нельзя интерпретировать иначе как эпизоды ДГЭР. Учитывалось, что значения рН в границах от 7,0 до 8,0 ед. могут регистрироваться в связи с секрецией бикарбонатов слюны и пищеводных желез [26]. Продолжительность щелочных эпизодов варьировала от 1-2 до 5-8 минут, причем все эпизоды ДГЭР, соответствующие характеристикам патологического, регистрировались только в течение второго часа мониторинга, то есть по мере увеличения продолжительности межпищеварительного периода. Отмечаемые кислые рефлюксы (4 случая – 7,1%) не соответствовали критериям патологического ГЭР: были непродолжительны (1-3 минуты), а значения рН на пике не снижались ниже уровня 4,0 ед.

Проведение ЭГЭГ 35 больным ГЭРБ–ДГЭР выявило дискоординацию моторно-эвакуаторной деятельности верхних отделов ЖКТ. Натощак среднее число биопотенциалов желудка в минуту составляло  $2,57 \pm 0,17$ , что соответствует нормальной пейсмейкерной активности желудка (2-4 сокращения в минуту). Коэффициент ритмичности составил  $18,6 \pm 8,62$  и при этом отличался большой индивидуальной вариабельностью. После стимуляции с использованием стандартной пищевой нагрузки биопотенциалы желудка умеренно нарастали по частоте и амплитуде. Доля амплитуды желудочного ответа в суммарном потенциале составила  $28,4 \pm 3,79\%$ , а отношение мощностей –  $32,0 \pm 7,59\%$ .

На уровне ДПК моторика характеризовалась снижением пропульсивной активности органа, в первую очередь, в виде снижения доли дуоденального компонента в суммарном биоэлектрическом потенциале. Так, доля амплитуды дуоденального ответа в суммарном потенциале составила у них  $12,6 \pm 4,16\%$ , а отношение мощностей –  $2,7 \pm 1,03\%$ . При этом частота биопотенциалов ДПК составила  $10,9 \pm 1,34$  в минуту при коэффициенте ритмичности сокращений  $4,1 \pm 1,85$  в минуту (таблица 9).

Таблица 9 – Параметры электрогастроэнтерографии у больных ГЭРБ–ДГЭР

Показатели ЭГЭГ	Отделы ЖКТ	Параметры ЭГЭГ, $X \pm s_x$	
		Больные ГЭРБ	Нормативные Значения
Амплитуда $A_{(i)}/AS$ , %	Желудок	28,4±3,79	-
	ДПК	12,6±4,16	-
Отношение мощностей $P_{(i)}/PS$ , %	Желудок	32,0±7,59	22,4±11,2
	ДПК	2,7±1,03	2,1±1,2
Коэффициент сравнения $P_{(i)}/P_{(i+1)}$	Желудок/ДПК	34,1±9,26*	10,4±5,7
	ДПК/ТК	0,42±0,14	0,6±0,3
Коэффициент ритмичности $K_{ritmc}$	Желудок	18,6±8,62	4,85±2,1
	ДПК	4,1±1,85	0,9±0,5
Среднее число циклов (в мин)	Желудок	2,57±0,17	2-4
	ДПК	10,9±1,34	9-12

Примечание: нормативные значения параметров ЭГЭГ разработаны Г.О. Смирновой, С.В. Силуяновым [130]; \* – статистическая значимость различий со здоровыми лицам ( $P < 0,05$  при использовании однофакторного дисперсионного анализа).

Сопоставление пропульсивной активности на отдельных участках ЖКТ в соответствии с функциональным участием в процессе пищеварения возможно путем сравнения электрофизиологической активности этих участков. Такими «узлами», характеризующими пропульсию пищевого химуса, являются зоны антродуоденального и дуоденоюнального перехода. Соответственно, коэффициент сравнения электрофизиологической активности в зоне антродуоденального перехода составил 34,1±9,26 и в зоне дуоденоюнального перехода – 0,42±0,14.

Описанная комбинация моторно-эвакуаторных характеристик состояния ЭГДЗ у больных ГЭРБ–ДГЭР свидетельствует о дискоординации пропульсивной активности верхних отделов ЖКТ. Ее отличительными особенностями, по данным ЭГЭГ, являются признаки умеренно выраженного гипокинеза желудка и ДПК с одновременным замедлением антродуоденальной и дуоденоюнальной пропульсии. Соответственно, такой тип дискинеза создает возможность замедления эвакуации пищевого химуса из желудка, маятникообразных, непропульсивных сокращений ДПК, обеспечивая условия формирования как гастростаза, так и дуоденостаза, а также патологических рефлюксов – ДГР и ДГЭР.

## **3.2 Дисплазии соединительной ткани в клинике ГЭРБ–ДГЭР**

### **3.2.1 Фенотипические и висцеральные признаки ДСТ у больных ГЭРБ–ДГЭР**

Одной из рабочих гипотез настоящего исследования была идея о том, что недифференцированные ДСТ, легко диагностируемые по фенотипическим особенностям организма еще в детском возрасте, создают преморбидный фон формирования ГЭРБ во взрослой популяции. Основой для подобного умозаключения явились наблюдения педиатров за детьми разного возраста с кислотозависимыми заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод при наличии у них таких диспластозависимых структурных особенностей зоны пищеводно-желудочного перехода, как врожденный короткий пищевод, ГПОД и недостаточность кардии.

Для проверки данной гипотезы относительно взрослой популяции больных ГЭРБ–ДГЭР были изучены фенотипические и висцеральные проявления ДСТ, диагностически значимое число которых (свыше 6) легло в основу разделения больных на исследовательские группы. Так, первую группу составили 70 больных ГЭРБ–ДГЭР, у которых изучение фенотипических характеристик исключало наличие ДСТ. Во вторую группу вошли 59 человек с признаками недифференцированной ДСТ – так называемый «неклассифицируемый фенотип» в соответствии с определением Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой [52].

Соответственно, частота обнаружения в их числе лиц с неклассифицируемым фенотипом ДСТ составила 45,7% (59 из 129 случаев).

Для суждения о выраженности диспластозависимых признаков в группах пациентов были рассчитаны количественные параметры, характеризующие отдельно фенотипические (индекс фенотипических изменений – ИФИ) и висцеральные проявления ДСТ (индекс висцеральных изменений – ИВИ), а также их суммарное значение (суммарный индекс – СИ). Данные представлены в таблице 10 и свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между группами

больных не только по числу выявленных фенотипических стигм ДСТ, но и по всей совокупности расчетных параметров ( $P < 0,001$ ).

Таблица 10 – Количественные показатели фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ у пациентов с ГЭРБ–ДГЭР ( $X \pm s_x$ )

Индексы ДСТ, Баллы	Группы больных ГЭРБ–ДГЭР						P
	Группа I (n=70)			Группа II (n=59)			
	Мужчины (n=27)	Женщины (n=43)	P <sub>1</sub>	Мужчины (n=15)	Женщины (n=44)	P <sub>2</sub>	
ЧП	3,25±1,32	3,93±1,35	0,045	7,66±0,62	7,38±0,65	0,152	<0,001
СИ	12,26±4,79	14,58±5,15	0,064	28,00±0,79	28,36±3,72	0,735	
ИФИ	4,92±2,78	6,48±3,36	0,048	12,80±2,88	12,70±3,76	0,929	
ИВИ	7,29±3,76	8,09±3,63	0,386	15,00±2,53	15,65±4,39	0,585	

Примечание: P – статистическая значимость различий индексов больных I и II групп; P<sub>1</sub> – мужчин и женщин I группы; P<sub>2</sub> – мужчин и женщин II группы; n – численность групп

Среди больных ГЭРБ, вошедших в группу I, преобладали женщины (43 человека – 61,4%), у которых отдельные (несистемные) стигмы ДСТ встречались чаще, чем у мужчин ( $P=0,045$ ), и, в первую очередь, те фенотипические признаки, которые определяли большее значение как ИФИ ( $P=0,048$ ), так и суммарного индекса ( $P=0,064$ ).

Интерпретация величины СИ и его составляющих в группе больных I должна проводиться с учетом того, что первая степень ДСТ как вариант нормального фенотипа встречается в популяции в 20-45% случаев в разные возрастные периоды [52]. При этом у детей СИ, рассчитанный только с учетом фенотипических признаков, как правило, не превышает 12 баллов. Значения СИ у взрослых мужчин и женщин с ГЭРБ группы I близки к этому уровню при том, что при осмотре врача фиксируются только те стигмы ДСТ, которые, сохраняясь у взрослых, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику.

В группе больных II, где также преобладали женщины (44 человека – 74,6%), ни по одному из рассчитанных индексов, характеризующих выраженность ДСТ, значимых различий с показателями у мужчин не отмечено ( $P > 0,05$ ). При этом независимо от пола больных с ГЭРБ средняя величина СИ, превышающая 28 баллов, соответствует уровню умеренной (21-40 баллов) выраженности ДСТ.

Как и в группе больных I, основной «вклад» в формирование величины СИ привнесли висцеральные проявления ДСТ, связь которых со слабостью соединительнотканых структур органов бесспорна, подтверждается и документируется инструментальными исследованиями внутренних органов, и, соответственно, имеет более высокое ранговое значение (балл).

Частота обнаруженных у пациентов группы II фенотипических признаков ДСТ представлена в таблице 11. При анализе частоты фенотипических признаков ДСТ у больных ГЭРБ–ДГЭР нужно отметить преобладание кожно-мышечных стигм (47,9%), костно-суставные стигмы ДСТ имели место в 27,5% случаев. Реже регистрировались краниальные стигмы (18,5%) в виде патологических состояний органа зрения и зубочелюстной системы, редко встречающиеся признаки составили 6,1% случаев (рисунок 6).

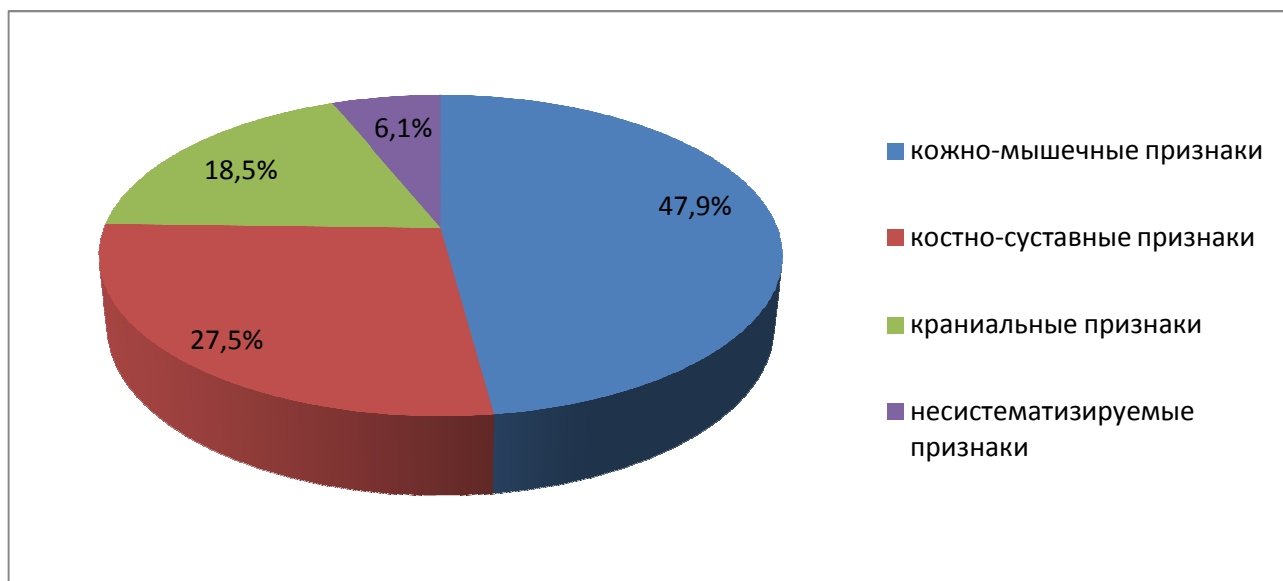


Рисунок 6 – Структура фенотипических признаков ДСТ у больных группы II с ГЭРБ–ДГЭР

Привлекают внимание врача такие легко заметные уже при осмотре фенотипические признаки ДСТ как плоскостопие (9,7%), нарушения осанки в связи с деформациями позвоночника (9,1%), дряблая кожа (8,6%) с множественными пигментными пятнами (8,8%), гемангиомами, ангиоэктазиями (7,7%) и стриями (6,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей (5,9%), грыжи передней брюшной стенки и паховой зоны (6,3%), включая прооперированные, а также келоидные послеоперационные рубцы (4,3%).

Таблица 11 – Частота выявления фенотипических признаков ДСТ в группе II больных ГЭРБ–ДГЭР

Фенотипические признаки ДСТ	Частота	
	абс.	%
Плоскостопие	43	9,7
Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей	15	3,4
Hallux valgus	9	2,0
Варикозное расширение вен нижних конечностей	26	5,9
Миопия, астигматизм	53	12,0
Деформации грудной клетки	14	3,2
Деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, гиперлордоз)	41	9,2
Множественные пигментные пятна	39	8,8
Стрии	28	6,3
Дряблая, легко растяжимая кожа вне связи с изменениями массы тела	38	8,6
Келоидные послеоперационные/посттравматические рубцы	19	4,3
Кожные гемангиомы и ангиоэктазии	34	7,7
Грыжи паховые, передней брюшной стенки, включая послеоперационные; диастаз мышц передней брюшной стенки	28	6,3
Патологические состояния прикуса	29	6,5
Иные редко встречающиеся	27	6,1
Патологические состояния прикуса	29	6,5
Иные редко встречающиеся	27	6,1

Следует указать на высокую частоту выявления таких изменений органа зрения как миопия и астигматизм, причем речь идет о регистрации случаев миопии не ниже II степени, которая развилась еще в детском и подростковом возрасте.

В числе не подлежащих систематизации оказались единичные зарегистрированные фенотипические стигмы, среди которых доминируют костно-суставные (грыжи Шморля, аномалии Киммерли, аномалии строения шейного отдела позвоночника, аномалии осанки, гипермобильность суставов легкой степени, дисплазия тазобедренного сустава в анамнезе).

Частота обнаружения висцеральных проявлений ДСТ у больных группы II представлена в таблице 12. Она выражена в абсолютных значениях, поскольку, учитывая характер проводимого исследования, на момент его начала полный скрининг-набор, уточняющий наличие висцеральных стигм с применением инструментальных методов диагностики, был проведен не всей когорте больных, в том числе и из-за отсутствия клинических показаний. Данные о структурно-



функциональных характеристиках внутренних органов уточнялись по сведениям, имеющимся в амбулаторных картах больных.

Таблица 12 – Частота выявления висцеральных признаков ДСТ в группе II больных ГЭРБ–ДГЭР

Висцеральные признаки ДСТ	Частота, абс.
Висцероптоз (нефроптоз, гастроптоз, гепатоптоз, пупок, нависающий козырьком)	21
«Географический» язык	9
Скользящие и фиксированные ГПОД	32
Недостаточность (халазия) кардии	34
Дивертикулы пищеварительной трубки (пищевода, двенадцатиперстной кишки, Меккелевский, толстой кишки)	12
Долихосигма	11
Мегаколон	4
Кисты (поликистоз) паренхиматозных органов	14
Гемангиомы печени	8
Аномалии строения желчного пузыря	23
Аномалии строения мочевыводящей системы	7
Пропалсы клапанов сердца (митрального, трехстворчатого)	15
Малые аномалии строения сердца	9
Аномалии хода и строения сосудов	4

С учетом специфики поставленных в исследовании задач по изучению особенностей течения заболеваний ЭГДЗ, наиболее точно проведена идентификация диспластозависимых признаков строения органов пищеварения. Наиболее часто, как и следовало ожидать в клинической когорте больных ГЭРБ, обнаружены такие висцеральные стигмы ДСТ, с которыми связано формирование рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии отмечена в 34 случаях (57,6%), ГПОД – в 32 (54,2%). Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых способствует развитию ДГР и ДГЭР, имели место у 23 больных ГЭРБ (39,0% случаев). Несколько реже (21 случай – 35,6%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще всего (14 случаев из них – 66,7%) в форме одно- или двустороннего нефроптоза, последний отмечен у всех больных астенического телосложения с пониженной массой тела из группы больных II (8 человек). Долихосигма и мегаколон, обнаруженные у 15 больных группы II (25,4%), сопровождались запорами, имеющими установленное этиологическое значение для развития ГЭРБ [99,133,208].

Роль остальных обнаруженных висцеральных признаков ДСТ в развитии патологических рефлюксов на уровне верхних отделов пищеварительного тракта маловероятна, во всяком случае, в литературе по данному вопросу не обсуждается.

### **3.2.2 Висцеральные признаки ДСТ и прогнозирование развития ГЭРБ–ДГЭР**

В главе I было указано, что диспластозависимые особенности организма, формирующие фенотип и структурные характеристики внутренних органов, генетически детерминированы [51,159,193,211]. Для планирования системы профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативной преморбидной роли ДСТ в развитии заболеваний, и ГЭРБ–ДГЭР в том числе, необходимо прогнозирование рисков развития этиологически значимых диспластозависимых признаков. К их числу у больных ГЭРБ–ДГЭР могут быть в первую очередь отнесены ГПОД, недостаточность кардии и аномалии формы желчного пузыря.

Для расчета прогностической значимости наличия у больных ГЭРБ–ДГЭР этих диспластозависимых признаков и их сочетаний как предположительных факторов риска с учетом дизайна проведенного исследования (аналитическое одномоментное исследование) использованы четырехпольные таблицы сопряженности. Результаты расчетов приведены в таблице 13.

Анализ расчетных показателей свидетельствует о наибольшей прогностической значимости ГПОД и их сочетания с аномалиями формы желчного пузыря в качестве предикторов развития ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом.

Так, отношение шансов свидетельствует, что возможность развития заболевания при наличии ГПОД в этом случае в 3,7 раза выше, чем у лиц без признаков ДСТ, а при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря – в 4,3 раза.

Таблица 13 – Статистические показатели, характеризующие шансы висцеральных диспластозависимых признаков служить предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР

Возможные предикторы ГЭРБ–ДГЭР	Статистические показатели					
	Шанс в группе I	Шанс в группе II	Отношение шансов	Стандартная ошибка отношения шансов	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
ГПОД	0,509	1,882	3,695	0,382	1,747	7,813
Недостаточность кардии (НК)	0,676	1,030	1,525	0,356	0,759	3,064
Аномалия желчного пузыря (АЖП)	0,750	1,045	1,394	0,371	0,674	2,884
ГПОД + АЖП	0,613	2,625	4,283	0,464	1,726	10,629
НК + АЖП	0,787	1,222	1,553	0,489	0,596	4,051

Наличие недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетания не сопровождается значимым увеличением шансов у лиц с диспластозависимым фенотипом сформировать ГЭРБ–ДГЭР сравнительно с лицами без системных признаков ДСТ, при этом отношение шансов варьирует в границах 1,4-1,6.

### 3.3 Эмоционально-личностная сфера больных ГЭРБ–ДГЭР

#### 3.3.1 Особенности психического статуса больных ГЭРБ–ДГЭР

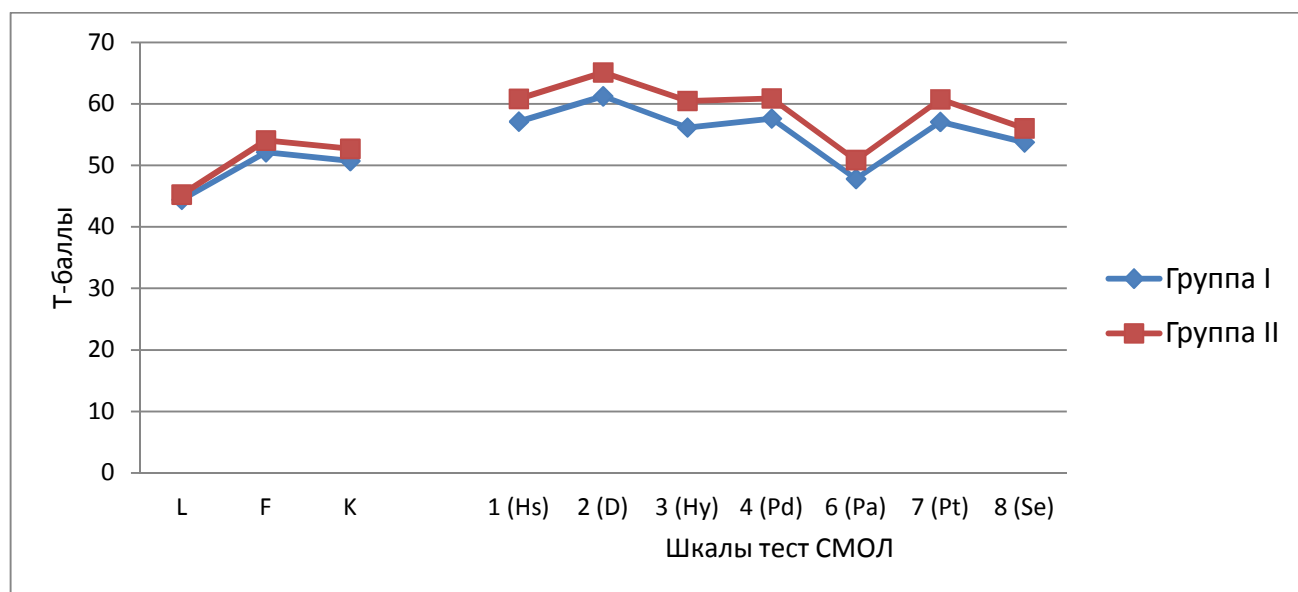
Использование теста СМОЛ у больных ГЭРБ–ДГЭР не обнаружило в психическом статусе 56 больных (43,4%) изменений, выходящих за рамки личностной акцентуации, индивидуальные профили теста находились в границах от 40 до 65 Т-баллов. В 52 случаях (40,3%) индивидуальные профили больных превышали 65 Т-баллов, не достигая, тем не менее, уровня 80 Т-баллов, что характерно для транзиторных и нерезких невротических и психопатических расстройств. У 21 пациента (16,3%) по отдельным шкалам теста оценки превышали 80 Т-баллов, свидетельствуя о наличии отчетливых психопатических нарушений, требующих специализированной консультативной помощи психиатра и психолога. Анализ

профилей СМОЛ по оценочным и клиническим шкалам теста в обеих группах больных показал отсутствие выраженных пиков (таблица 14, рисунок 7).

Таблица 14 – Усредненные показатели по шкалам теста СМОЛ пациентов с ГЭРБ–ДГЭР

Шкалы теста СМОЛ	Средние значения показателей по шкалам (Т-баллы), $X \pm s_x$		Р
	Группа I (n=70)	Группа II (n=59)	
L (лжи)	44,41±1,48	45,24±1,12	0,667
F (достоверности)	52,13±2,10	54,03±1,61	0,486
K (коррекции)	50,71±1,70	52,68±1,20	0,365
1 (ипохондрии)	57,11±2,02	60,81±1,52	0,159
2 (депрессии)	61,23±2,56	65,10±2,07	0,253
3 (истерии)	56,14±2,34	60,47±1,97	0,169
4 (психопатии)	57,60±2,19	60,88±1,85	0,265
6 (паранойальности)	47,80±2,43	50,85±2,20	0,362
7 (психастении)	57,06±2,53	60,73±2,19	0,285
8 (шизоидности)	53,74±2,22	56,00±1,73	0,437
9 (гипомании)	42,44±1,64	45,69±1,67	0,169

Примечание: Р – статистическая значимость различий показателей больных групп I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп



Примечание: оценочные (корректирующие) шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции; клинические шкалы: 1 (Hs) – ипохондрии, 2 (D) – депрессии, 3 (Hy) – истерии, 4 (Pd) – психопатии, 6 (Pa) – паранойальности, 7 (Pt) – психастении, 8 (Se) – шизоидности, 9 (Ma) – гипомании

Рисунок 7 – Усредненные профили СМОЛ больных ГЭРБ–ДГЭР I и II групп

Весь профиль располагается в диагностическом диапазоне от 42 до 65 Т-баллов, что в интерпретации Ф.Б. Березина [8], свидетельствует об отсутствии нарушений психической адаптации пациентов. При этом принципиальных различий

в отношении основных тенденций в зависимости от наличия или отсутствия диагностированной ДСТ не отмечено, а конфигурация профилей сходна, в обеих группах пациентов соответствуя «невротическому типу» с одновременным подъемом профиля по 1-й («ипохондрии» –  $57,11 \pm 2,02$  и  $60,81 \pm 1,52$  Т-баллов,  $P=0,159$ ), 2-й («депрессии» –  $61,23 \pm 2,56$  и  $65,10 \pm 2,07$  Т-баллов,  $P=0,253$ ) и 3-й («истерии» –  $56,14 \pm 2,34$  и  $60,47 \pm 1,97$  Т-баллов,  $P=0,169$ ) шкалам. Такая конфигурация профиля СМОЛ характеризует выраженные ипохондрические тенденции с озабоченностью индивида своим физическим состоянием, склонностью к депрессии и защитным конверсионным реакциям по типу «ухода в болезнь».

При анализе конфигурации профилей СМОЛ в обеих группах больных в первую очередь обращает внимание максимальный его подъем по 2-й шкале в сочетании с низкими значениями ( $42,44 \pm 1,64$  и  $45,69 \pm 1,67$  Т-баллов,  $P=0,169$ ) по 9-й шкале («гипомании»), что в данном случае свидетельствует о преобладании депрессивных тенденций над тревожными. Логичным представляется сочетание невротической фиксации эмоций с чувствительностью, склонностью к сомнениям, нерешительностью, о чем свидетельствует одновременное умеренное повышение профиля по 7-й шкале («психастении»): соответственно  $57,06 \pm 2,53$  и  $60,73 \pm 2,19$  Т-баллов ( $P=0,285$ ). Анализируемые профили отличаются также подъемом ( $57,60 \pm 2,19$  и  $60,88 \pm 1,85$  Т-баллов,  $P=0,265$ ) по 4-й шкале («психопатии»), что обнаруживает явления социальной дезадаптации с нарушением социально приемлемых норм поведения. Применительно к вопросам, связанным со здоровьем, дезадаптивное поведение проявляется упорством соматических жалоб, резистентных к терапевтическим воздействиям, педантичным соблюдением врачебных рекомендаций. Обнаруженное сочетание максимального подъема профиля СМОЛ по 2-й шкале с умеренным его подъемом по 1-й, 3-й и 7-й шкалам и одновременным снижением по 9-й в целом характеризует депрессивные и тревожно-фобические тенденции в психическом состоянии больных ГЭРБ–ДГЭР. При этом умеренный подъем профиля по 4-й шкале свидетельствует о предрасположении данной категории пациентов к дезадаптивным поведенческим реакциям. Сравнение усредненных профилей СМОЛ у больных I и II групп показывает, что у лиц с

ГЭРБ–ДГЭР, сформировавшейся на фоне ДСТ, профиль лежит несколько выше как по оценочным (корректирующим), так и по клиническим шкалам.

При анализе особенностей психического статуса больных с разной степенью выраженности РЭ обнаружены отчетливые различия в балльных оценках по клиническим шкалам теста СМОЛ в обеих группах больных (таблица 15). В группе I усредненный профиль больных с РЭ II степени располагался по всем клиническим шкалам существенно выше ( $P < 0,05$ ) профиля пациентов с РЭ I степени (рисунок 8), при том, что их конфигурация у больных группы I независимо от выраженности РЭ сохраняла типичный для данной клинической когорты больных ГЭРБ–ДГЭР, вид: подъем по шкалам «невротической триады» (1-3 шкалы) в сочетании с подъемом по 4-й и 7-й шкалам и невысокий уровень – по 9-й шкале. Соответственно, больные с РЭ II степени по шкалам, обеспечивающим высокий уровень профиля, существенно чаще имели значения, превышающие нормативный порог – от 76,2 до 90,4% (таблица 16) сравнительно с пациентами с РЭ I степени (от 46,9 до 67,4%). Конфигурация профиля пациентов с РЭ II степени имела более отчетливые пики по 2-й ( $71,00 \pm 4,14$  Т-баллов,  $P = 0,011$ ) и 7-й ( $69,00 \pm 4,45$  Т-баллов,  $P = 0,002$ ) шкалам, свидетельствуя о высокой представленности пациентов с невротическими расстройствами в группе. Так, у 11 больных (52,4%) индивидуальные профили СМОЛ по отдельным шкалам лежали в границах 65-80 Т-баллов, у 8 пациентов (38,1%) по ряду шкал превышали уровень 80 Т-баллов, что в сочетании с повышенными оценками по шкалам «невротической триады» авторы методики интерпретируют как психическую дезадаптацию с картиной тревожно-депрессивного состояния с ипохондрическими тенденциями. Это подтверждается и повышением профиля данной категории пациентов по 8-й шкале («шизоидности») до  $63,62 \pm 3,65$  Т-баллов ( $P = 0,003$ ), уровень по которой превышал нормативный порог в 16 случаях (76,2%), свидетельствуя о склонности к углубленному самонаблюдению, погруженности в свои переживания.

Таблица 15 – Распределение больных ГЭРБ–ДГЭР по числу набранных баллов по клиническим шкалам теста СМОЛ

Шкалы СМОЛ	Частота регистрации балльных оценок на клинических шкалах теста, абс. (%)											
	РЭ I степени						РЭ II степени					
	< 40 баллов		40-55 баллов		≥56 баллов		< 40 баллов		40-55 баллов		≥56 баллов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	Группа I											
	n=49						n=21					
1	1	2,0	15	30,6	33	67,4	0	0	3	14,3	18	85,7
2	2	4,0	16	32,7	31	63,3	0	0	2	9,6	19	90,4
3	4	8,2	22	44,9	23	46,9	1	4,8	1	4,8	19	90,4
4	3	6,1	18	36,7	28	57,2	0	0	5	23,8	16	76,2
6	17	34,7	15	30,6	17	34,7	3	14,3	4	19,0	14	66,7
7	4	8,2	18	36,7	27	55,1	0	0	5	23,8	16	76,2
8	4	8,2	21	42,9	24	48,9	1	4,8	4	19,0	16	76,2
9	21	42,9	22	44,9	6	12,2	8	38,1	10	47,6	3	14,3
	Группа II											
	n=37						n=22					
1	4	10,8	11	29,7	22	59,5	1	4,6	5	22,7	16	72,7
2	5	13,5	8	21,6	24	64,9	2	9,1	3	13,6	17	77,3
3	4	10,8	20	54,1	13	35,1	1	4,6	6	27,2	15	68,2
4	4	10,8	14	37,8	19	51,4	0	0	7	31,8	15	68,2
6	14	37,8	14	37,8	9	24,4	5	22,7	4	18,2	13	59,1
7	6	16,2	16	43,2	15	40,6	2	9,1	5	22,7	15	68,2
8	7	18,9	19	51,4	11	29,7	2	9,1	6	27,2	14	63,7
9	20	54,1	16	43,2	1	2,7	6	27,2	12	54,6	4	18,2

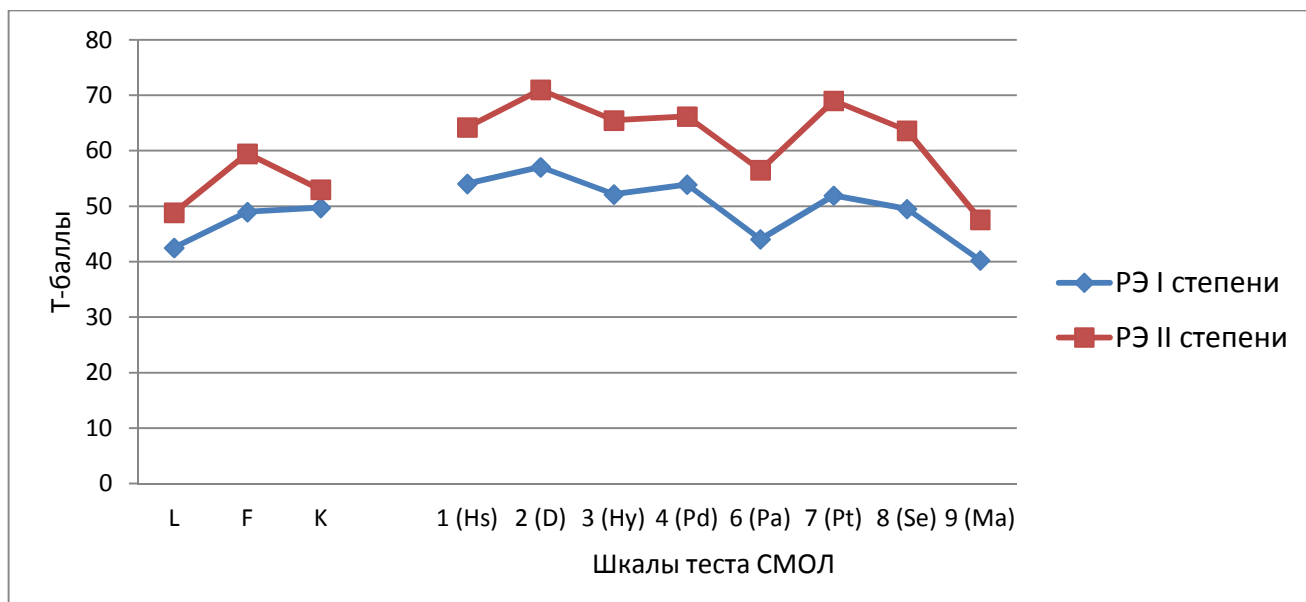
Примечание: клинические шкалы: 1 – ипохондрии, 2 – депрессии, 3 – истерии, 4 – психопатии, 6 – паранойяльности, 7 – психастении, 8 – шизоидности, 9 – гипомании; n – численность групп

Таблица 16 – Усредненные показатели по шкалам теста СМОЛ больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности рефлюкс-эзофагита

Шкалы теста СМОЛ	Среднее значение баллов по шкалам, $\bar{X} \pm s_x$						$P_1$	$P_2$
	Группа I			Группа II				
	РЭ I степени n=49	РЭ II степени n=21	P	РЭ I степени n=37	РЭ II степени n=22	P		
L	42,51±1,99	48,85±1,20	0,011	45,21±1,60	45,27±1,41	0,981	0,316	0,055
F	48,97±2,57	59,47±3,25	0,021	52,27±2,30	57,00±1,89	0,158	0,359	0,499
K	49,73±2,36	53,00±1,33	0,918	51,94±1,70	53,91±1,54	0,435	0,477	0,651
1	54,06±2,57	64,23±2,62	0,02	58,05±2,10	65,45±1,69	0,017	0,254	0,689
2	57,05±3,05	71,00±4,14	0,011	61,75±2,89	70,23±2,34	0,035	0,276	0,953
3	52,14±9,35	65,47±3,44	0,008	56,54±2,66	67,09±2,31	0,008	0,277	0,689
4	53,91±2,70	66,19±3,13	0,009	57,92±2,47	65,86±2,46	0,036	0,292	0,933
6	44,06±2,92	56,52±4,43	0,018	46,59±2,66	58,00±3,48	0,011	0,536	0,774
7	51,93±2,83	69,00±4,45	0,002	58,19±2,89	65,00±3,27	0,135	0,132	0,46
8	49,51±2,54	63,62±3,65	0,003	52,41±2,28	62,04±2,19	0,006	0,415	0,709
9	40,24±2,14	47,57±1,86	0,039	43,86±2,14	48,77±2,64	0,156	0,244	0,708

Примечание: оценочные (корректирующие) шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции; клинические шкалы: 1 – ипохондрии, 2 – депрессии, 3 – истерии, 4 – психопатии, 6 – паранойальности, 7 – психастении, 8 – шизоидности, 9 – гипомании. P – статистическая значимость различий показателей больных в подгруппах групп I и II,  $P_1$  – больных с РЭ I степени в группах I и II,  $P_2$  – больных с РЭ II степени в группах I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

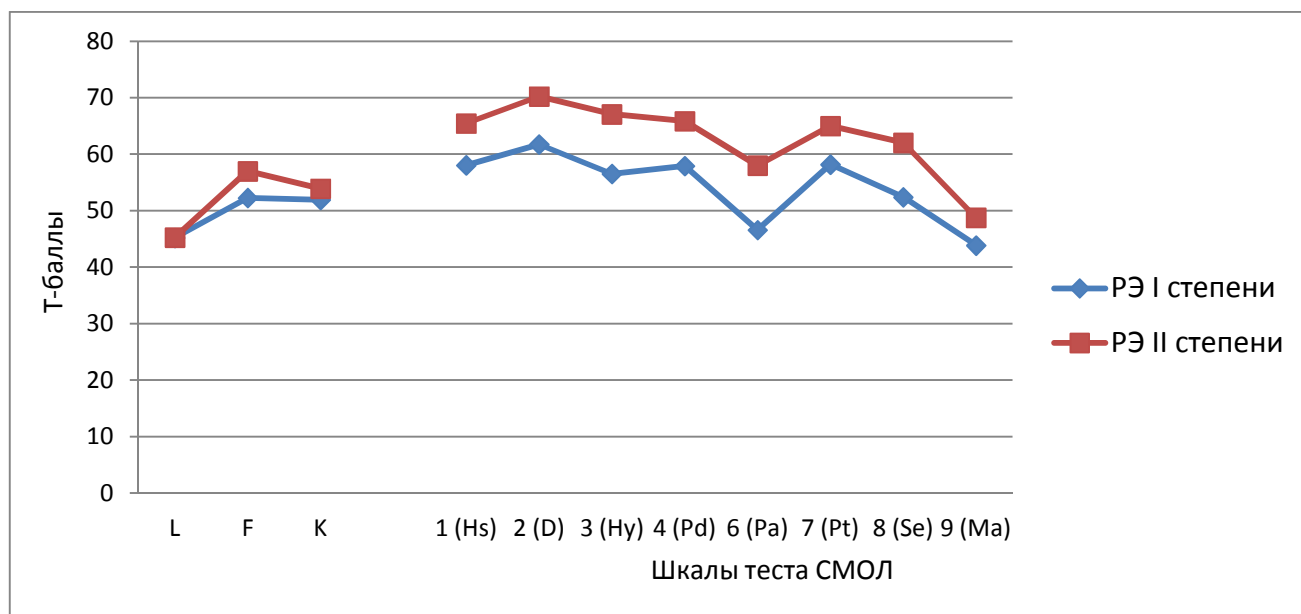




Примечание: оценочные (корректирующие) шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции; клинические шкалы: 1 (Hs) – ипохондрии, 2 (D) – депрессии, 3 (Hy) – истерии, 4 (Pd) – психопатии, 6 (Pa) – паранойяльности, 7 (Pt) – психастении, 8 (Se) – шизоидности, 9 (Ma) – гипомании

Рисунок 8 – Усредненные профили СМОЛ больных ГЭРБ–ДГЭР группы I в зависимости от выраженности РЭ

Сходные тенденции прослеживаются при анализе усредненных профилей СМОЛ больных с диспластозависимым фенотипом (таблицы 15 и 16, рисунок 9).



Примечание: оценочные (корректирующие) шкалы: L – лжи, F – достоверности, K – коррекции; клинические шкалы: 1 (Hs) – ипохондрии, 2 (D) – депрессии, 3 (Hy) – истерии, 4 (Pd) – психопатии, 6 (Pa) – паранойяльности, 7 (Pt) – психастении, 8 (Se) – шизоидности, 9 (Ma) – гипомании

Рисунок 9 – Усредненные профили СМОЛ больных ГЭРБ–ДГЭР группы II в зависимости от выраженности РЭ

Как и в группе больных ГЭРБ без диспластозависимых признаков, конфигурация профиля СМОЛ у лиц с РЭ I и II степени однотипна и отражает общую для больных ГЭРБ–ДГЭР склонность к высокой частоте невротических и психопатических расстройств с депрессивными, тревожными, ипохондрическими тенденциями. Конфигурация усредненного профиля СМОЛ независимо от выраженности воспалительно-эрозивных изменений в СОП характеризуется отчетливым подъемом по 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 7-й шкалам теста и невысокими значениями по 9-й. Доминирует на всех профилях подъем по шкале депрессии.

Все различия в балльных оценках по шкалам профиля определяются степенью выраженности РЭ: эрозивный вариант сопровождают более выраженные невротические сдвиги и психопатические расстройства. Это, во-первых, отражается более высокими значениями балльных оценок по 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 7-й и 8-й шкалам профиля ( $P < 0,05$ ) сравнительно с неэрозивным вариантом, а, во-вторых, высокой частотой значений, превышающих норматив, по указанным шкалам – от 63,7% до 77,3%.

Обнаруженные закономерности проявляются и отсутствием значимых типологических различий ( $P > 0,05$ ) между показателями оценок пациентов с РЭ I степени и РЭ II степени внутри групп больных с наличием признаков ДСТ и без них по всем шкалам профиля СМОЛ (таблица 15).

Выявленные особенности психического статуса больных следует интерпретировать с точки зрения нозологического единства больных ГЭРБ–ДГЭР, как это предусмотрено дизайном исследования. Эмоциональные расстройства формируются у них вне зависимости от преморбидного диспластозависимого фенотипа. В то же время преобладание невротических и психопатических расстройств имеет место у лиц с более выраженными воспалительно-эрозивными изменениями в пищеводе со свойственным им упорством клинических проявлений ГЭРБ, касаются ли они пищеводных или внепищеводных симптомов и, соответственно, закономерно отражают их большую озабоченность состоянием собственного здоровья. Это согласуется с результатами изучения самочувствия больных ГЭРБ–ДГЭР с использованием теста САН (Самочувствие, Активность, Настроение) и визуали-

зации субъективного восприятия ощущения здоровья и телесного благополучия (ВАШ), обнаружившими в обеих группах пациентов их достоверно более низкую оценку в случае РЭ II степени сравнительно с РЭ I степени (таблица 17).

Таблица 17 – Субъективная оценка самочувствия больных ГЭРБ–ДГЭР, на момент обращения

Индексы самочувствия	Параметры субъективной оценки самочувствия ( $\bar{X} \pm s_x$ )					
	Группа I			Группа II		
	РЭ I степени n=49	РЭ II степени n=21	P	РЭ I степени n=37	РЭ II степени n=22	P
Индекс САН, баллы	27,00±1,66	33,81±2,84	0,032	31,11±1,89	34,40±2,03	0,260
Индекс ВАШ, см	5,71±0,29	4,49±0,44	0,024	5,64±0,25	4,24±0,44	0,004

Примечание: значимых различий ( $P < 0,05$ ) индексов больных с РЭ I и II степени в разных группах не отмечено; P – статистическая значимость различий индексов внутри групп (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

### 3.3.2 Типология отношения к болезни пациентов с ГЭРБ–ДГЭР

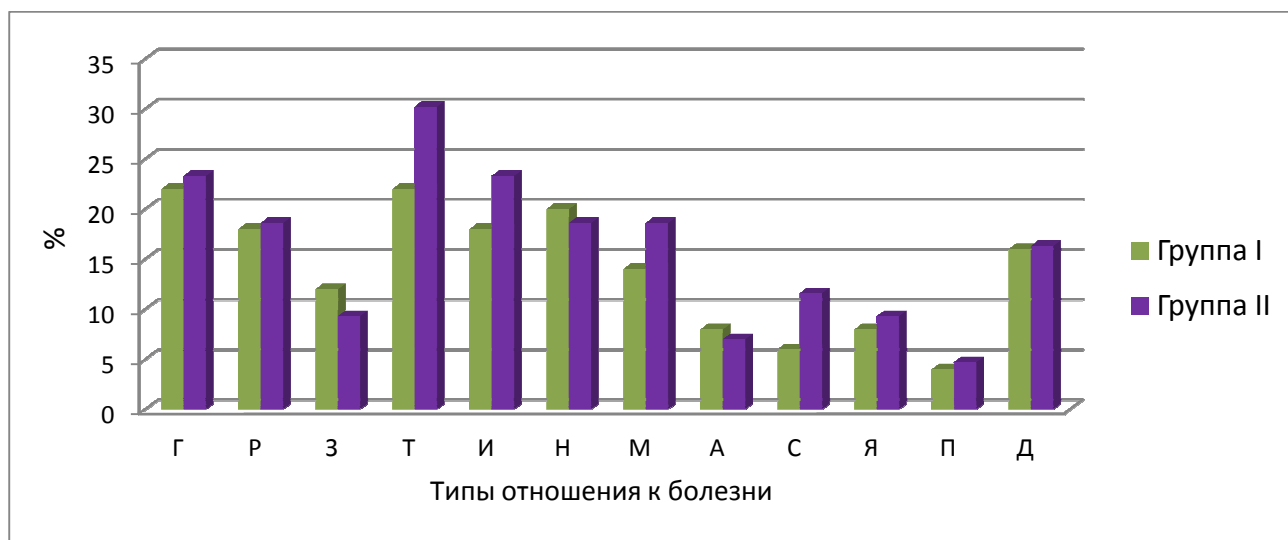
Клиническая выраженность симптомов ГЭРБ–ДГЭР и высокая частота невротических и психопатических изменений, установленных по результатам теста СМОЛ, дают основания предполагать наличие дезадаптивных тенденций в поведенческих реакциях на течение болезни.

Анализ результатов изучения типов личностного реагирования на болезнь с помощью теста ЛОБИ обнаружил у больных ГЭРБ–ДГЭР независимо от наличия либо отсутствия признаков ДСТ высокую частоту тревожного, ипохондрического, неврастенического, меланхолического, дисфорического, но также и гармоничного типов отношения к болезни. Наиболее распространенным типом личностного реагирования на болезнь явился тревожный (у 24 человек – 25,8%), который регистрировался и как «чистый» (с одним пиком профиля – в 11 случаях) и в составе «смешанного» (с двумя пиками профиля – в 7 случаях) и «диффузного» типов (с тремя и более пиками профиля – в 6 случаях). При этом соотношение между составляющими было согласованным – тревожно-ипохондрически-меланхолическое, тревожно-ипохондрически-эгоцентрическое, тревожно-сенситивное (таблица 18, рисунок 10).

Таблица 18 – Типы отношения к болезни пациентов с ГЭРБ–ДГЭР

Типы отношения к болезни	Средние значения оценок по шкалам (баллы), $X \pm s_x$		P
	Группа I (n=50)	Группа II (n=43)	
Гармоничный	12,04±2,10	13,86±2,22	0,553
Эргопатический	10,56±1,86	11,81±2,10	0,654
Анозогнозический	7,33±1,69	6,76±1,64	0,812
I блок шкал	29,93±5,97	33,44±6,42	0,854
Тревожный	11,81±1,98	16,86±2,80	0,134
Ипохондрический	15,56±2,05	16,93±2,06	0,639
Неврастенический	15,17±1,92	13,61±1,82	0,561
Меланхолический	13,39±2,08	13,12±2,03	0,953
Апатический	9,09±1,71	7,63±1,17	0,498
II блок шкал	65,11±8,83	68,15±9,42	0,891
Сенситивный	11,29±1,46	14,00±1,94	0,257
Эгоцентрический	12,34±1,53	12,56±1,51	0,921
Паранойяльный	9,36±1,27	10,19±1,55	0,676
Дисфорический	12,16±1,91	11,12±2,03	0,710
III блок шкал	45,43±5,70	48,37±6,17	0,907

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей больных групп I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп



Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический

Рисунок 10 – Частота выявления типов отношения к болезни у пациентов ГЭРБ-ДГЭР

В 19 случаях (20,4%) больные демонстрировали ипохондрический тип отношения к болезни, причем в качестве «чистого» он был сформирован в 4 случаях, в остальных – отмечался в качестве «смешанного» (8 человек) и «диффузно-

го» (7 наблюдений) согласованных типов преимущественно в ассоциации с неврастеническим, тревожным, меланхолическим и сенситивным. Неврастенический тип отношения к болезни имел место в 18 случаях (19,4%), причем лишь в 2 из них он являлся «чистым», чаще же отмечен в составе «смешанного» (5 человек) и «диффузного» (11 случаев) в ассоциации с неврастеническим и дисфорическим типами реагирования на заболевание. Меланхолический тип отношения к болезни отмечен в 15 случаях (16,1% больных) и представлен исключительно «смешанными» (5 человек) и «диффузными» (10 человек) типами в сочетании с неврастеническим, ипохондрическим, сенситивным и тревожным типами.

Указанные доминирующие типы реагирования на болезнь входят во II блок шкал теста ЛОБИ (интрапсихически-дезадаптивный), свидетельствуя о преимущественно эмоционально-волевых нарушениях и признаках психической дезадаптации с интрапсихической направленностью. Подобная комбинация личностных реакций на течение заболевания характеризуется повышенной эмоциональной лабильностью, беспокойством, мнительностью, фиксацией внимания на анализе собственных ощущений с драматизацией имеющейся симптоматики, нетерпеливостью и в то же время сомнениями в информативности диагностических приемов и результативности лечения. Такой тип дезадаптивного поведения характеризуется как пассивно-оборонительный, для которого типичными формами психологической защиты являются также пассивные – с «вытеснением» факта болезни из сознания либо «уходом в болезнь».

Что касается III блока шкал (интерпсихически-дезадаптивного), характеризующего явления психической дезадаптации с преимущественно интерпсихической направленностью, то он был представлен в основном дисфорическим типом (15 человек – 16,1%) реагирования в составе «смешанных» и «диффузных» типов, ассоциированных с неврастеническим, ипохондрическим, меланхолическим, сенситивным. Следует отметить, что типичные внутренняя напряженность, негативизм и мрачно-озлобленное настроение этой категории пациентов проявлялись, в том числе в форме зависти по отношению к людям, для которых ограни-

чения в питании необязательны, причем подобное отношение было направлено и на совместно питающихся близких родственников.

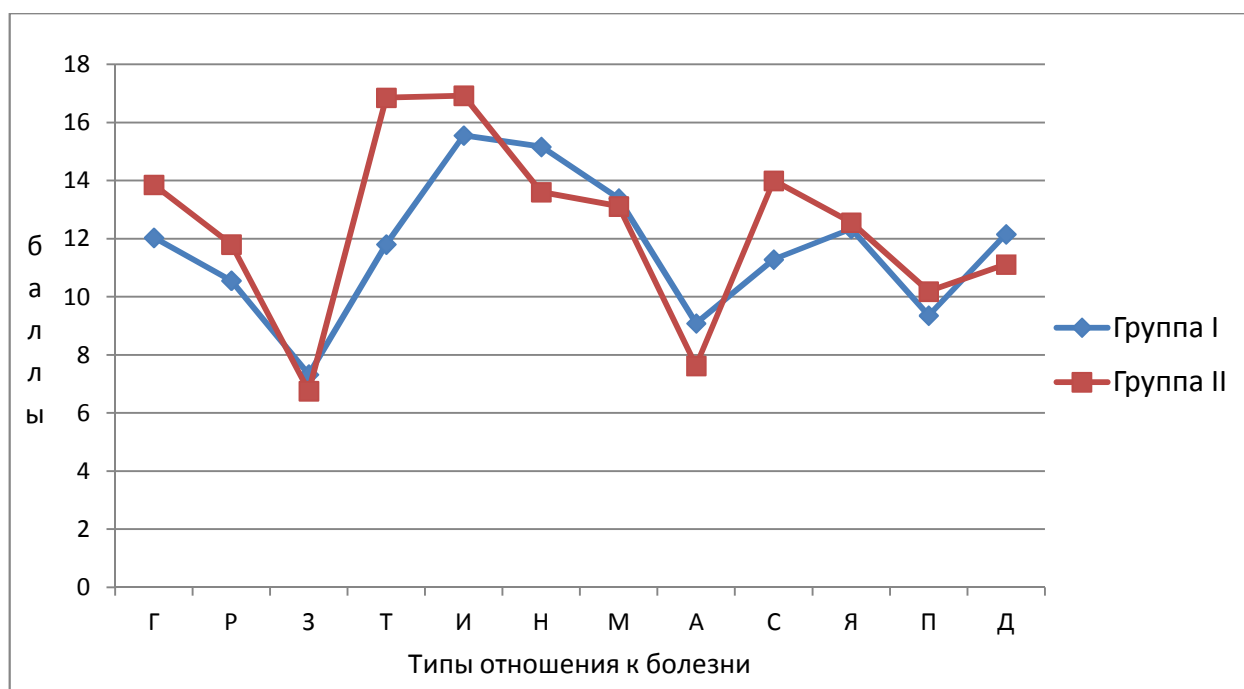
Отсутствие признаков психической и социальной дезадаптации в связи с имеющимся заболеванием обнаруживали пациенты с гармоничным, эргопатическим и, отчасти, анозогнозическим типами реагирования, формирующими I-й блок шкал опросника ЛОБИ (условно-адаптивный). Наиболее благоприятный тип личностного реагирования – гармоничный – имел место в 21 случае (22,6% больных) и отличался адекватными, взвешенными реакциями пациента на все обстоятельства в связи с заболеванием. В 14 случаях он был «чистым» типом, в 7 – «смешанным» в составе гармонично-эргопатического. Относительно благоприятный эргопатический тип отношения к болезни зарегистрирован в 17 случаях (18,3%), причем в «чистом» виде лишь в 3 из них, в остальных случаях – в составе «смешанных» (11 больных) и «диффузных» типов (3 человека), ассоциированных преимущественно с гармоничным и анозогнозическим типами. Такие типы отношения к болезни предполагают активно-оборонительные стратегии поведения по типу «защиты» и «совладания» и характеризуются высокой степенью комплайенса в отношениях «врач-пациент».

Для больных ГЭРБ-ДГЭР типичны невысокие уровни шкальных оценок при оценке анозогнозического (эйфорического) типа реагирования (10,8%), для которого характерна поведенческая стратегия, направленная на игнорирование факта заболевания в попытке сохранить ценностную структуру личности. Он не был представлен случаями «чистого» типа. Однако, принимая во внимание, что клиническая когорта больных ГЭРБ–ДГЭР формировалась по принципу обращаемости за медицинской помощью, следует признать, что все пациенты с наличием этого типа реагирования на этапе исследования так или иначе признавали факт своего заболевания настолько, что активно обратились в медицинское учреждение. Усредненные оценки (в баллах) представлены в таблице 19, а в графическом отображении в виде профиля – на рисунке 11.

Таблица 19 – Средние значения оценок по шкалам теста ЛОБИ у больных ГЭРБ–ДГЭР с учетом выраженности рефлюкс-эзофагита

Шкалы теста ЛОБИ	Среднее значение баллов по шкалам, $\bar{X} \pm s_x$						$P_1$	$P_2$
	Группа I			Группа II				
	РЭ I степени n=31	РЭ II степени n=19	P	РЭ I степени n=25	РЭ II степени n=18	P		
Г	11,86±3,33	12,47±3,66	0,894	14,12±3,98	13,31±3,00	0,462	0,574	0,845
Р	9,87±2,79	12,14±3,78	0,581	12,37±3,67	10,86±3,09	0,328	0,492	0,773
З	7,37±2,58	7,24±3,29	0,972	7,75±2,67	5,09±2,88	0,437	0,897	0,589
Блок 1	29,10±7,73	31,85±9,72	0,805	34,32±9,69	29,27±7,70	0,427	0,596	0,819
Т	10,14±2,88	15,71±4,12	0,199	9,86±3,31	28,63±5,91	0,001	0,937	0,053
И	12,32±2,98	23,10±3,87	0,015	11,75±2,79	25,63±3,79	0,001	0,866	0,606
Н	12,73±2,75	20,85±3,95	0,52	13,27±3,30	14,18±2,29	0,189	0,876	0,113
М	10,79±3,16	19,00±3,64	0,069	8,70±2,85	20,54±4,12	0,004	0,555	0,746
А	8,08±2,58	11,43±3,35	0,373	5,16±1,43	11,77±2,54	0,007	0,258	0,926
Блок 2	54,16±11,16	90,66±13,35	0,024	48,75±11,60	100,77±13,76	0,001	0,68	0,562
С	10,41±2,24	13,33±2,71	0,362	10,37±2,53	20,09±4,12	0,018	0,991	0,136
Я	9,42±1,89	19,14±3,55	0,003	9,94±2,33	16,95±2,64	0,024	0,828	0,587
П	8,00±1,94	12,52±2,25	0,102	9,78±13,20	10,86±2,32	0,739	0,493	0,572
Д	10,22±15,21	16,66±4,04	0,123	12,37±3,69	9,00±2,44	0,624	0,55	0,079
Блок 3	38,47±7,10	61,66±9,00	0,026	42,48±9,03	58,27±7,68	0,149	0,695	0,752

Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический. P – статистическая значимость различий показателей больных в подгруппах групп I и II,  $P_1$  – больных с РЭ I степени в группах I и II,  $P_2$  – больных с РЭ II степени в группах I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп



Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический

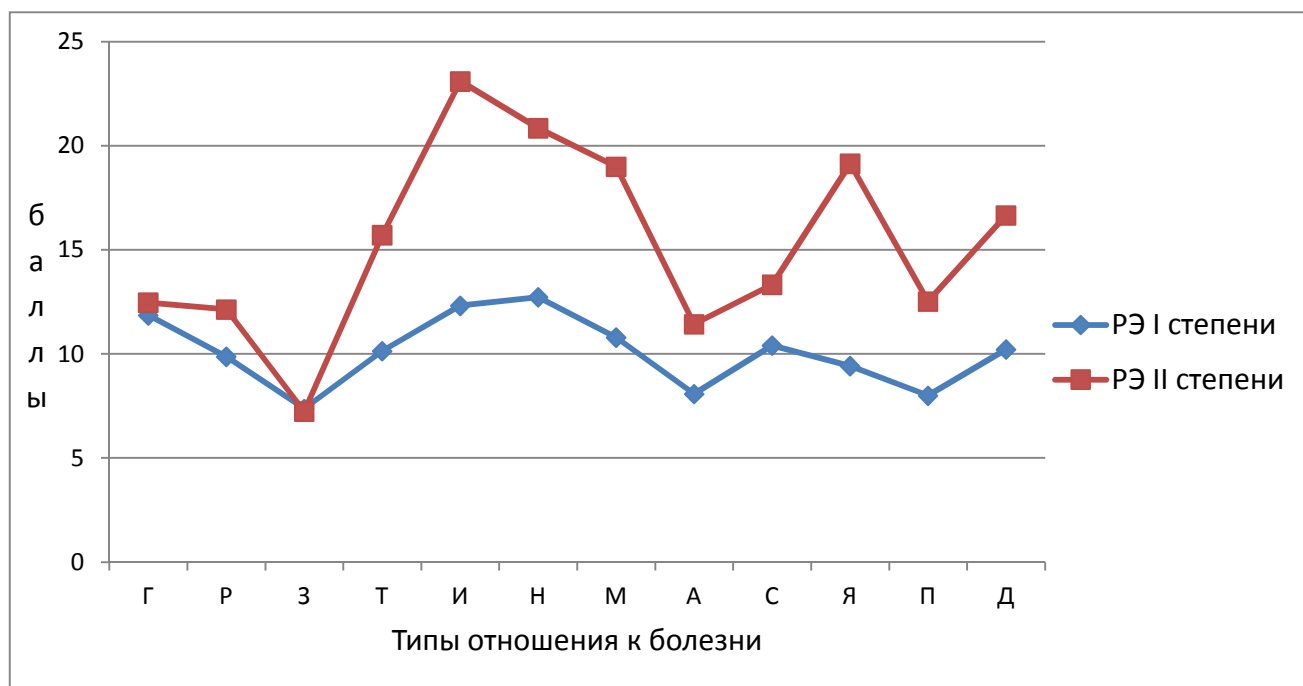
Рисунок 11 – Усредненные профили типа отношения к болезни у пациентов ГЭРБ–ДГЭР

Доказательных статистических различий по шкальным оценкам у больных ГЭРБ–ДГЭР в связи с наличием либо отсутствием признаков ДСТ не обнаружено, а усредненные профили ЛОБИ пациентов групп I и II близки по конфигурации.

В то же время анализ изучаемых параметров в зависимости от выраженности РЭ, представленных в таблице 19 и на рисунке 12, демонстрирует четкие различия значений шкальных оценок и конфигурации профиля ЛОБИ в группе больных I.

И хотя конфигурация профилей сходна, в группе больных без признаков ДСТ имеет место доминирование у больных с РЭ II степени сравнительно с РЭ I степени всех типов отношения к болезни, составляющих второй блок шкал ( $P=0,024$ ), и в первую очередь, ипохондрического ( $P=0,015$ ) и меланхолического ( $P=0,069$ ). В третьем блоке шкал статистически значимые различия ( $P=0,026$ ) у них связаны с большей представленностью эгоцентрического типа отношения к болезни ( $P=0,003$ ). При этом различий по шкалам, представляющим условно-адаптивный блок и характеризующим в основном адекватное отношение к болез-





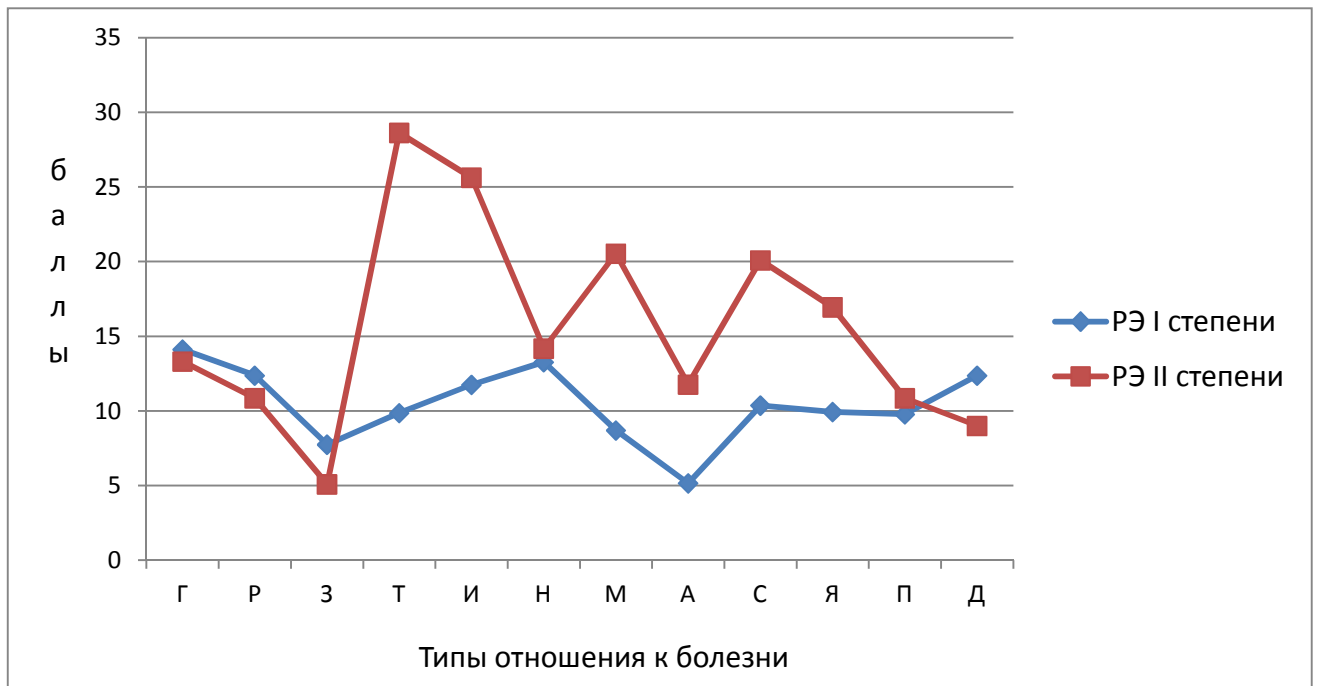
Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармонический, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический

Рисунок 12 – Усредненные профили типа отношения к болезни у пациентов группы I с учетом степени выраженности рефлюкс-эзофагита

ни с признанием факта ее существования и необходимости диагностических и лечебных действий для сохранения активного социального функционирования, не отмечено.

Подобная особенность профиля свидетельствует о наличии у пациентов с РЭ II степени признаков психической дезадаптации как с интрапсихической, так и интерпсихической направленностью.

У больных с диагностированной ДСТ течение РЭ II степени в большей мере (таблица 19, рисунок 13), чем РЭ I степени, сопровождалось преобладанием типов отношения к болезни, составляющих II блок шкал опросника – тревожного ( $P=0,001$ ), ипохондрического ( $P=0,001$ ), меланхолического ( $P=0,004$ ), апатического ( $P=0,007$ ). При этом отчетливые различия касались и представленности высоких оценок по шкалам, составляющим III блок теста ЛОБИ – сенситивной ( $P=0,018$ ) и эгоцентрической ( $P=0,024$ ). Последнее обстоятельство предполагает возможность деструктивных поведенческих стратегий с негативизмом к лечебно-



Примечание: типы отношения к болезни: Г – гармоничный, Р – эргопатический, З – анозогнозический, Т – тревожный, И – ипохондрический, Н – неврастенический, М – меланхолический, А – апатический, С – сенситивный, Я – эгоцентрический, П – паранойяльный, Д – дисфорический

Рисунок 13 – Усредненные профили типа отношения к болезни у пациентов группы II с учетом степени выраженности рефлюкс-эзофагита диагностическим мероприятиям, низким уровнем комплайентности в отношениях с медицинскими работниками.

Соответственно у больных с РЭ II степени имели место явления психической дезадаптации как с интрапсихической, так и с интерпсихической направленностью. Это предполагает достаточно широкий выбор моделей поведения, включая отказ от борьбы за собственное здоровье и капитуляцию перед болезнью, принципиальный отказ от медицинской помощи вследствие негативного отношения к медицине в целом и конфликтное поведение.

Сопоставление значений шкальных оценок теста ЛОБИ в обеих группах больных в зависимости от выраженности РЭ показало отсутствие статистически значимых различий у больных с РЭ II степени (таблица 19). Что касается больных с РЭ I степени, то существенные различия в группах I и II зарегистрированы только для тревожного типа отношения к болезни, который преобладал у больных группы II ( $P=0,053$ ).

### 3.3.3 Особенности диссомний у больных ГЭРБ–ДГЭР

Постуральный характер изжоги и регургитации, связанный с горизонтальным положением тела в период ночного отдыха и сна, который при позднем вечернем приеме пищи совпадает с продолжающимися второй и третьей фазами желудочной секреции, предполагает возможность нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР.

Исследование у них расстройств сна и их структуры подтвердило предположение о высокой частоте нарушений сна у больных ГЭРБ, отметив их у 97 больных (75,2% случаев) как на этапе засыпания (пресомнические), пробуждения (постсомнические), так и расстройств собственно периода ночного сна (интрасомнические). Их частота и структура представлены на рисунке 14, наглядно демонстрирующим преобладание в обеих группах больных пресомнических расстройств (соответственно 48,1% и 41,9% случаев). Наименее часто имели место постсомнические расстройства, отмеченные в 24,1% и 27,9% наблюдений, интрасомнические расстройства выявлены в 27,8% и 30,2% случаев в соответствующих группах обследованных лиц.

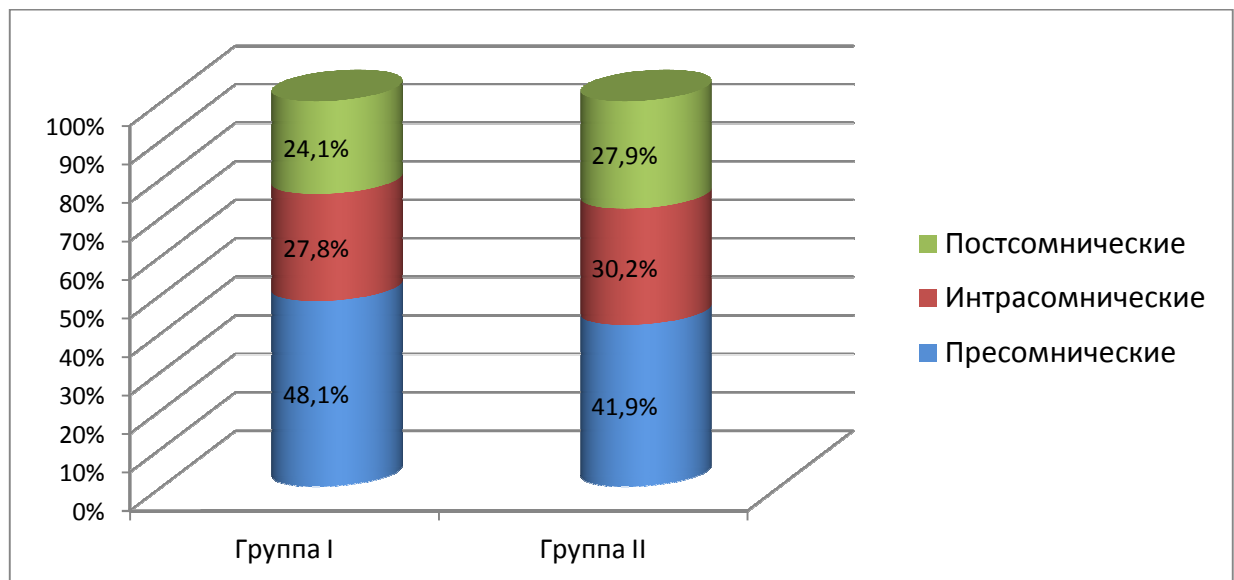


Рисунок 14 – Частота и структура расстройств сна у больных ГЭРБ–ДГЭР

Пресомнические нарушения в виде запаздывания засыпания на срок, превышающий час времени, имели место у 44 из 97 больных (45,4%). Интрасомнические расстройства отмечены в 28 случаях (28,9%) в виде разорванного ночного

сна с пробуждениями, при этом качество сна больными в целом оценивалось как удовлетворительное. Что касается расстройств пробуждения, то для постсомнических нарушений была типична неудовлетворенность качеством ночного сна практически независимо от его продолжительности, утренняя вялость мышления, длительное обретение чувства бодрости, что отмечали у себя 25 человек (25,8%).

Следует отметить, что «чистый» тип диссомнии как один из видов нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР был представлен лишь пресомническим типом расстройств. Он имел место в 27 случаях (27,8%) и встречался как у больных группы I (16 наблюдений – 29,6%), так и у пациентов группы II (11 человек – 25,6%). Большинство больных (70 случаев – 72,2%) страдали смешанными типами диссомнии.

Проведение корреляционного анализа выявило наличие слабой прямой связи всех типов нарушений сна с наличием у больных ГПОД. Так, коэффициенты корреляции, характеризующие связь ГПОД и нарушений сна, составили соответственно для пресомнических ( $r_s=0,345$ ;  $P<0,01$ ), интрасомнических ( $r_s=0,375$ ;  $P<0,01$ ), постсомнических ( $r_s=0,296$ ;  $P<0,01$ ) расстройств, а для суммарного индекса диссомнии –  $r_s=0,385$  ( $P<0,01$ ).

Что касается корреляционных связей нарушений ночного сна и недостаточности кардии, то слабая прямая корреляция ( $r_s=0,178$ ;  $P<0,05$ ) выявлялась лишь с интрасомническим типом нарушений сна.

Доказательством участия механизма рефлюкса желудочного содержимого в пищевод в формировании расстройств ночного сна служат обнаруженные корреляционные связи между нарушениями сна и симптомом регургитации, при наличии которого выявлена прямая положительная корреляция слабой силы со всеми типами расстройств. Соответственно коэффициент корреляции  $r_s$  для пресомнических нарушений составил 0,273 ( $P=0,002$ ), для интрасомнических – 0,340 ( $P<0,01$ ), для постсомнических – 0,272 ( $P=0,002$ ) и для суммарного индекса – 0,321 ( $P<0,05$ ).

Индексы нарушений сна, количественно отражающие их выраженность, представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Индексы нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР

Индексы нарушений сна	Значения индексов нарушений сна, $X \pm s_x$ (баллы)		P
	Группа I (n=70)	Группа II (n=59)	
Пресомнический	2,84±0,21	3,66±0,24	0,011
Интрасомнический	3,44±0,28	4,37±0,27	0,021
Постсомнический	3,43±0,24	3,95±0,24	0,124
Суммарный	9,71±0,66	11,97±0,66	0,018
Примечание: P – статистическая значимость различий индексов больных групп I и II (однофакторный дисперсионный анализ), n – численность групп			

Несмотря на сходную структуру нарушений сна в обеих группах больных, анализ приведенных данных свидетельствует о наличии отчетливых межгрупповых различий выраженности диссомнии, в первую очередь, пресомнических ( $P < 0,02$ ) и интрасомнических ( $P < 0,05$ ) нарушений, что в конечном счете определяет и различия величин суммарных индексов ( $P < 0,02$ ). Значения индексов нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР соответствуют рангу пограничных расстройств сна или расстройств легкой степени (81 человек – 83,5% случаев).

Количественные характеристики диссомний в зависимости от выраженности РЭ у больных ГЭРБ–ДГЭР представлены в таблице 21. Их анализ свидетельствует, что внутри групп больных существуют значимые различия выраженности всех видов расстройств сна в связи с проявлениями РЭ. При этом величины всех индексов расстройств сна у больных с РЭ II степени существенно выше, чем при РЭ I степени как в группе I, так и в группе II ( $P < 0,02$ ). При сравнении индексов нарушений сна больных с РЭ I степени в зависимости от наличия/отсутствия диспластозависимых признаков существенное преобладание выраженности расстройств сна у лиц с ДСТ касается только пресомнических и интрасомнических нарушений ( $P < 0,05$ ). В отношении больных с РЭ II степени достоверных межгрупповых различий величин индексов нарушений сна не отмечено ( $P > 0,3$ ).

Проведенный корреляционный анализ связей типов нарушений сна и выраженности воспалительно-эрозивных изменений СОП обнаружил прямую корреляцию слабой силы для индексов пресомнических ( $r_s = 0,394$ ;  $P < 0,01$ ), интрасомнических ( $r_s = 0,363$ ;  $P < 0,01$ ), постсомнических ( $r_s = 0,320$ ;  $P < 0,01$ ) и суммарных ( $r_s = 0,397$ ;  $P < 0,01$ ) нарушений сна.

Таблица 21 – Количественные характеристики нарушений сна у больных ГЭРБ–ДГЭР с учетом выраженности рефлюкс-эзофагита

Индексы нарушений сна	Значения индексов нарушений сна, $X \pm s_x$ (баллы)						$P_1$	$P_2$
	Группа I			Группа II				
	РЭ I степени (n=49)	РЭ II степени (n=21)	P	РЭ I степени (n=37)	РЭ II степени (n=22)	P		
Пресомнический	2,34±0,23	3,95±0,38	<0,001	3,21±0,31	4,41±0,32	0,014	0,026	0,353
Интрасомнический	2,87±0,32	4,76±0,49	0,002	3,83±0,36	5,27±0,35	0,01	0,049	0,39
Постсомнический	3,06±0,27	4,29±0,43	0,016	3,48±0,32	4,72±0,29	0,01	0,308	0,388
Суммарный	8,3±0,74	13,00±1,11	0,001	10,54±0,87	14,36±0,79	0,004	0,053	0,308

Примечание: P – статистическая значимость различий индексов больных в подгруппах групп I и II,  $P_1$  – больных с РЭ I степени в группах I и II,  $P_2$  – больных с РЭ II степени в группах I и II (использован однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп

### 3.3.4 Качество жизни больных ГЭРБ–ДГЭР

Рассмотренные в настоящей главе особенности пищеводной и внепищеводной симптоматики и протекания ГЭРБ–ДГЭР, а также типичные характеристики состояния эмоционально-личностной сферы больных дают основания считать, что субъективные и объективные проявления заболевания не могут не оказать влияние на такой интегральный показатель здоровья человека, каким является КЖ.

При этом можно предположить и обратный тип влияния: ограничения повседневной активности больного в связи с заболеванием, обеспечивающие ту или иную степень удовлетворенности индивида своим физическим и социальным функционированием оказывают негативное или позитивное воздействие на эмоционально-личностную сферу человека.

Соответственно, без изучения параметров КЖ полнота суждения о взаимосвязи соматической составляющей заболевания и его «внутренней картины» невозможна. Исследование КЖ выявило у всех пациентов с ГЭРБ–ДГЭР ряд ограничений повседневной жизненной активности. Основным поводом для переживаний явилась необходимость продолжительного лечения – как минимум, медикаментозного или иного купирования изжоги как основного симптома заболевания (100,0% случаев), в связи с чем выбиралась 1-я шкала теста «необходимость лечения».

Также все больные «не приветствовали» необходимость диетических ограничений (100,0%), которую регистрировала 14-я шкала теста КЖ. И, хотя реально соблюдали диетические рекомендации всего 59 человек (45,7%), негативное отношение к самому факту такого ограничения было сформировано во всех случаях.

По-видимому, связь с пищевым выбором лежит и в основе достаточно высокой частоты (46 человек – 35,7%) избрания пациентами с ГЭРБ–ДГЭР 12-й шкалы («ограничение социальных контактов»), которые с учетом традиций русского хлебосольства, как правило, сопровождаются употреблением блюд и напитков, далеких от требований диеты.

С большой частотой (106 пациентов – 82,1%) отмечалось отрицательное отношение и к необходимости повторных инструментальных исследований (15-я

шкала) для динамического контроля состояния пищевода и желудка и, в первую очередь, эндоскопического исследования с учетом его инвазивного характера и комплекса малоприятных субъективных ощущений и эмоциональных реакций.

Еще одной шкалой, часто выбираемой пациентами с ГЭРБ–ДГЭР (87 человек – 67,4%) при проведении тестирования КЖ, было ограничение физических усилий (2-я шкала).

В своих комментариях пациенты поясняли, что речь идет преимущественно о производственных, бытовых и спортивных нагрузках с наклонами туловища вперед и напряжением мышц брюшного пресса из-за провокации ими изжоги, регургитации, выраженной воздушной отрыжки. По этой же причине нередко избиралась 10-я шкала («ограничения в ведении домашнего хозяйства») – 49 человек (38,0%).

Учитывая, что все выбравшие эту шкалу – женщины, можно говорить о том, что 56,3% женщин, страдающих ГЭРБ–ДГЭР, ограничены в выполнении бытовых нагрузок по ведению домашнего хозяйства. В этой же связи пациенты также нередко выбирали 9-ю шкалу теста («ограничения в проведении досуга») – 54 человека (41,9%).

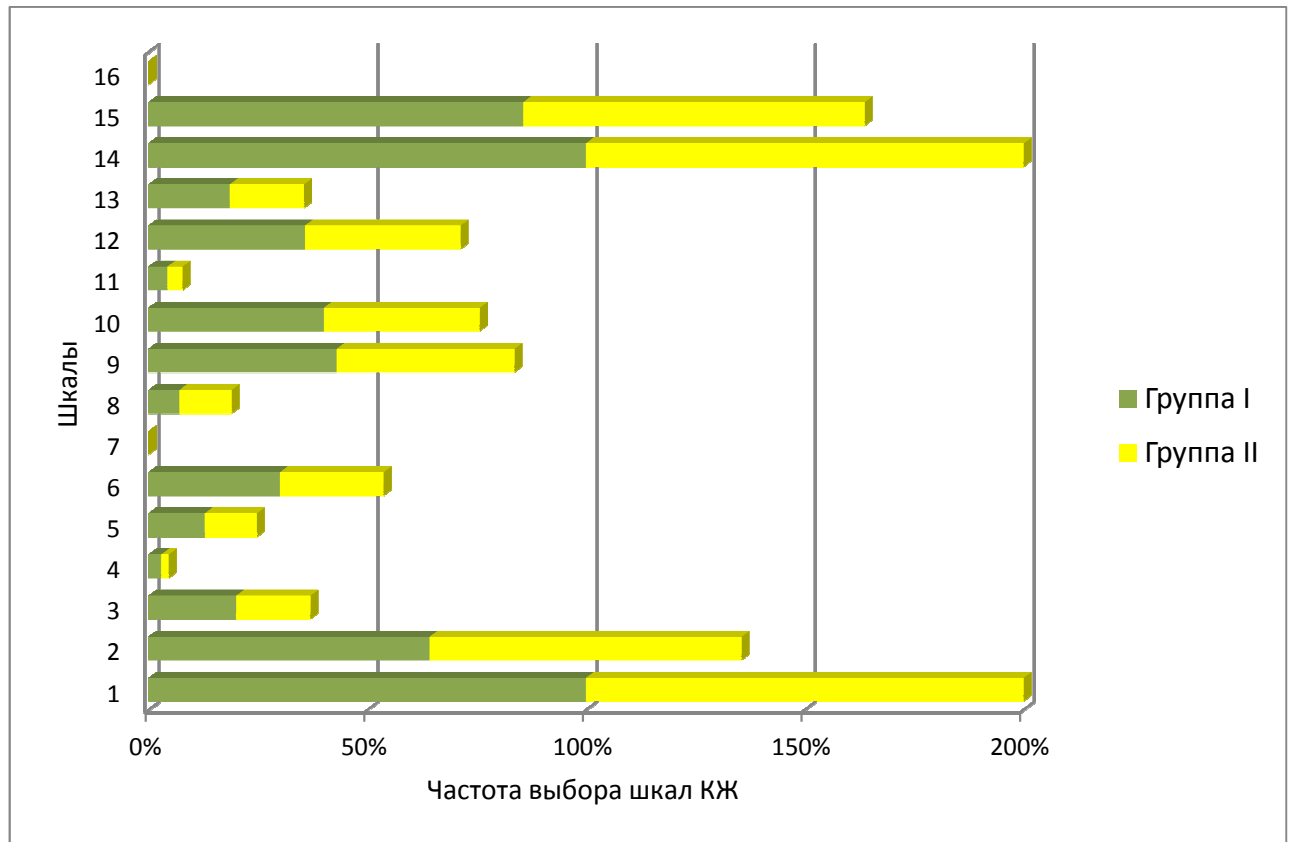
Остальные шкалы опросника выбирались пациентами нечасто в соответствии с индивидуальными жизненными обстоятельствами. Шкалы 7-я («снижение должностного статуса») и 16-я («изменения во внешнем облике») больными не были выбраны. Особенности выбора шкал теста КЖ больными из групп I и II представлены на рисунке 15 и не демонстрируют заметного различия.

Количественные характеристики КЖ у больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ представлены в таблице 22.

При этом ни по индексу выбранных шкал (ИВШ), определяемому числом шкал теста КЖ, по которым больной испытывает ограничения повседневной активности, ни по суммарному индексу качества жизни (ИКЖ), учитывающему степень ограничения жизненной активности, сколько-нибудь заметных межгрупповых различий нет ( $P > 0,5$ ). С учетом негативного влияния на КЖ больных огра-



ничений активности в разных сферах жизни, ИКЖ выражается отрицательным числом.



Примечание: шкалы модифицированного теста КЖ: 1 – необходимость лечения; 2 – ограничение физических усилий; 3 – ограничение умственного труда; 4 – ограничение поездок в транспорте; 5 – необходимость избегать эмоций; 6 – ограничение трудовой деятельности; 7 – снижение должностного статуса; 8 – снижение заработной платы; 9 – ограничение в проведении досуга; 10 – ограничение в ведении домашнего хозяйства; 11 – ограничение половой жизни; 12 – ограничение социальных контактов; 13 – запрет на курение; 14 – необходимость соблюдения диеты; 15 – необходимость проведения инструментальных исследований; 16 – изменения во внешнем облике

Рисунок 15 – Частота выбора шкал теста КЖ больными ГЭРБ–ДГЭР

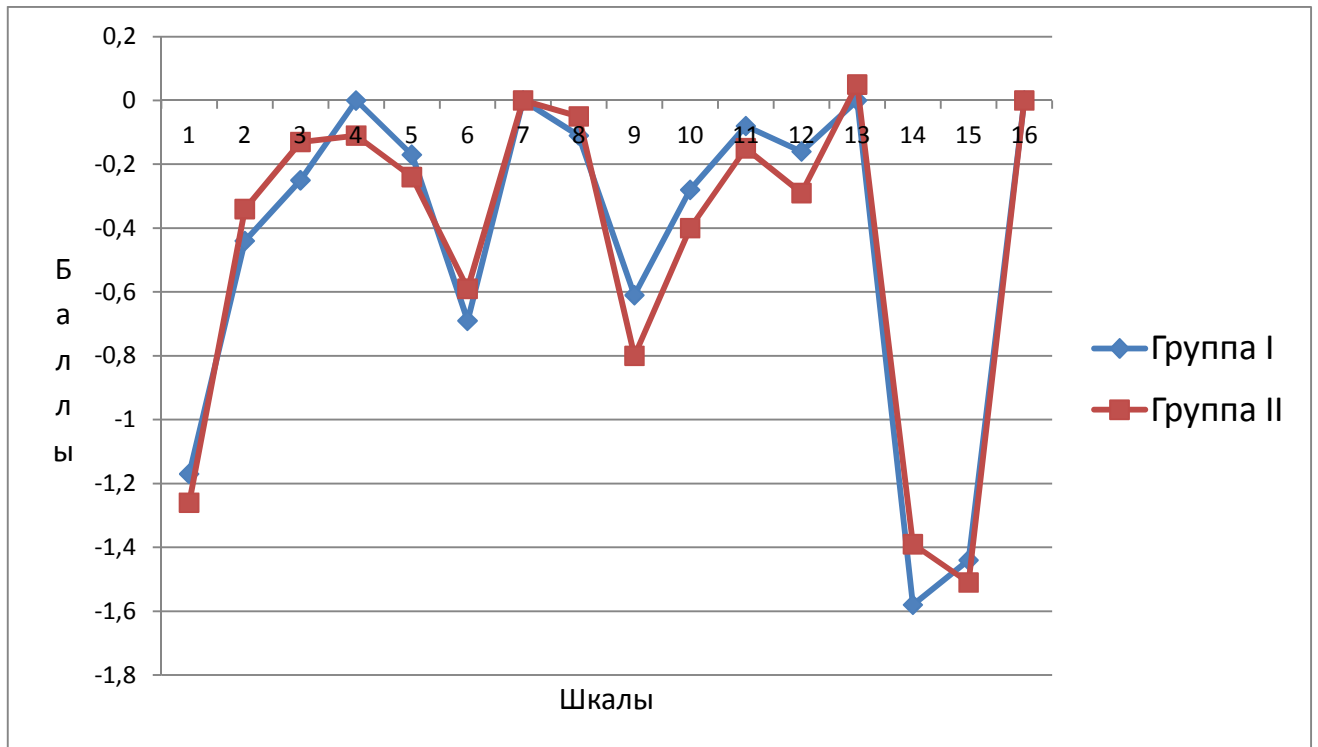
Таблица 22 – Индексы качества жизни больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР

Индексы КЖ, баллы	Средние значения индексов, $X \pm s_x$		P
	Группа I (n=70)	Группа II (n=59)	
Индекс выбранных шкал	6,20±0,38	6,61±0,37	0,535
Индекс качества жизни	-7,41±0,53	-8,03±0,55	0,972

Примечание: P – статистическая значимость различий индексов у больных групп I и II (однофакторный дисперсионный анализ), n – численность групп.

Величины индекса КЖ по шкалам теста в обеих группах больных ГЭРБ–ДГЭР определили сходную конфигурацию профиля, пики которого приходятся на 1-ю, 6-ю, 9-ю, 14-ю и 15-ю шкалы. При этом сам профиль в силу нега-

тивного влияния проявлений заболевания и эмоциональных реакций индивида на его течение лежит в зоне отрицательных значений (рисунок 16).



Примечание: шкалы модифицированного теста КЖ: 1 – необходимость лечения; 2 – ограничение физических усилий; 3 – ограничение умственного труда; 4 – ограничение поездок в транспорте; 5 – необходимость избегать эмоций; 6 – ограничение трудовой деятельности; 7 – снижение должностного статуса; 8 – снижение заработной платы; 9 – ограничение в проведении досуга; 10 – ограничение в ведении домашнего хозяйства; 11 – ограничение половой жизни; 12 – ограничение социальных контактов; 13 – запрет на курение; 14 – необходимость соблюдения диеты; 15 – необходимость проведения инструментальных исследований; 16 – изменения во внешнем облике.

Рисунок 16 – Усредненный профиль качества жизни больных ГЭРБ–ДГЭР

Данные расчета индексов, характеризующих КЖ больных ГЭРБ–ДГЭР в зависимости от выраженности РЭ, представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Индексы качества жизни больных ГЭРБ–ДГЭР с учетом выраженности рефлюкс-эзофагита

Индексы, баллы	Средние значения индексов (баллы), $\bar{X} \pm s_x$						P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	Группа I			Группа II				
	РЭ I ст. (n=49)	РЭ II ст. (n=21)	P	РЭ I ст. (n=37)	РЭ II ст. (n=22)	P		
ИВШ	5,75± 0,48	7,24± 0,60	0,078	6,08± 0,48	7,50± 0,55	0,061	0,637	0,743
ИКЖ	-6,51± 0,61	-9,52± 0,94	0,008	-7,16± 0,69	-9,50± 0,87	0,040	0,448	0,985

Примечание: P – статистическая значимость различий индексов больных в подгруппах групп I и II, P<sub>1</sub> – больных с РЭ I степени в группах I и II, P<sub>2</sub> – больных с РЭ II степени в группах I и II (однофакторный дисперсионный анализ); n – численность групп.

Анализ приведенных данных свидетельствует о большей степени снижения КЖ в обеих группах у больных с РЭ II степени сравнительно с РЭ I степени, что проявилось увеличением числа шкал, описывающих сферы ограниченной жизненной активности пациентов, а также снижением суммарного ИКЖ (с учетом использования отрицательных чисел для оценки негативных тенденций).

При этом значимость различия величин ИВШ при РЭ I и II степени в обеих группах имела характер статистической тенденции ( $P=0,078$  и  $P=0,061$  соответственно), тогда как различия для величины ИКЖ были статистически значимы ( $P=0,008$  и  $P=0,040$ ).

Соответственно, профили КЖ больных групп I и II отразили эти изменения, сохранив типичную для больных ГЭРБ–ДГЭР, конфигурацию с отрицательными пиками по 1-ой, 6-й, 9-й, 14-й и 15-й шкалам (рисунки 17 и 18, имеющие единое примечание).

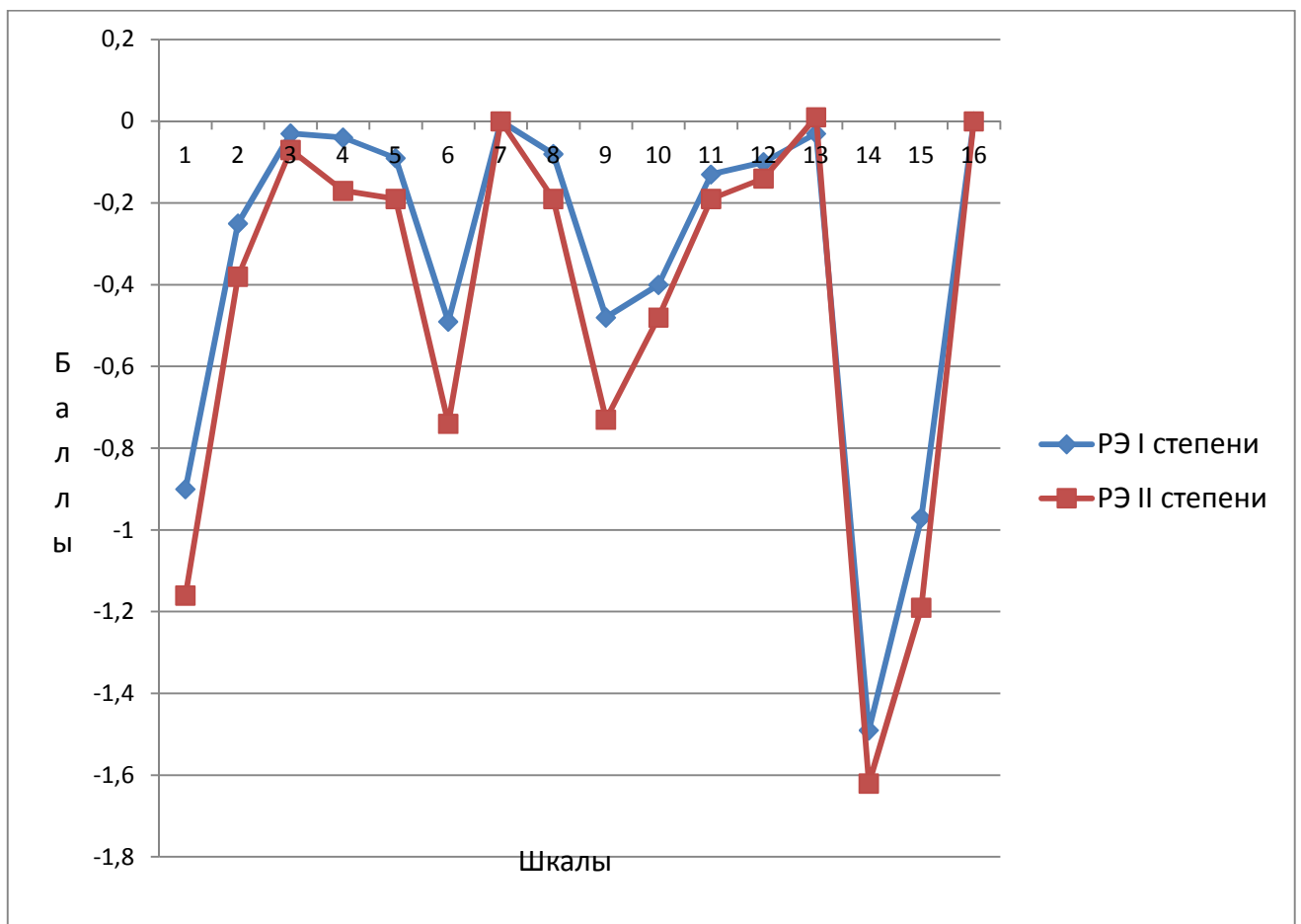
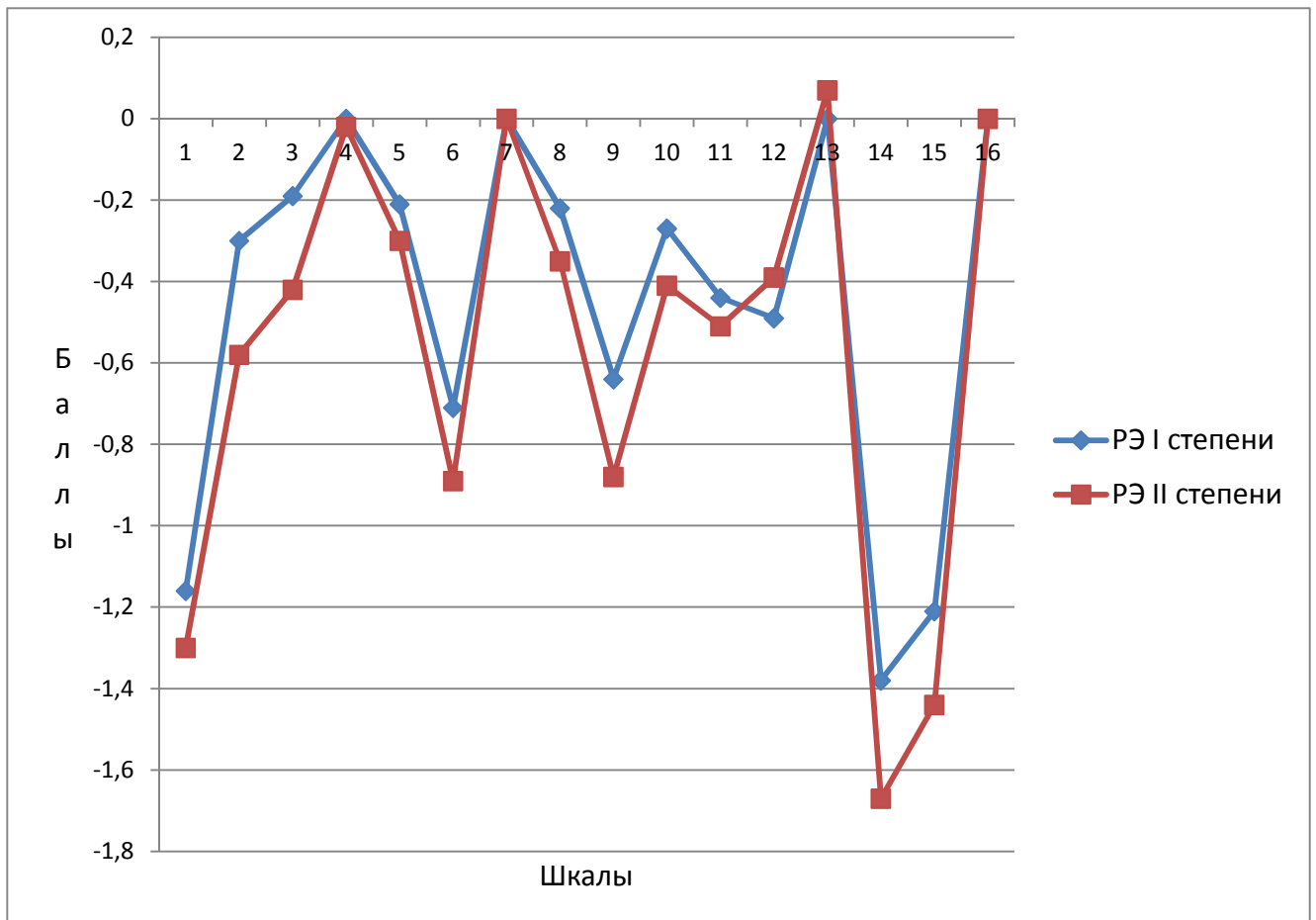


Рисунок 17 – Усредненные профили качества жизни больных группы I с учетом выраженности рефлюкс-эзофагита



Примечание: шкалы модифицированного теста КЖ: 1 – необходимость лечения; 2 – ограничение физических усилий; 3 – ограничение умственного труда; 4 – ограничение поездок в транспорте; 5 – необходимость избегать эмоций; 6 – ограничение трудовой деятельности; 7 – снижение должностного статуса; 8 – снижение заработной платы; 9 – ограничение в проведении досуга; 10 – ограничение в ведении домашнего хозяйства; 11 – ограничение половой жизни; 12 – ограничение социальных контактов; 13 – запрет на курение; 14 – необходимость соблюдения диеты; 15 – необходимость проведения инструментальных исследований; 16 – изменения во внешнем облике

Рисунок 18 – Усредненные профили качества жизни больных группы II с учетом выраженности рефлюкс-эзофагита

Что касается сравнения величин индексов КЖ у больных с вариантами РЭ в зависимости от выраженности воспалительно-эрозивных изменений СОП, то значимых различий при сравнении их внутри групп больных не отмечено как в отношении ИВШ ( $P=0,637$  и  $P=0,743$ ), так и в отношении ИКЖ ( $P=0,448$  и  $P=0,985$  соответственно).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное изучение проблемы ГЭРБ в последние десятилетия позволило установить эпидемиологические, этиопатогенетические, клинические особенности заболевания, выработать приемы диагностики и лечения, которые положены в основу международных и национальных клинических рекомендаций, но также и убедиться в неоднородности контингента больных ГЭРБ, у части из которых заболевание приобретает торпидное, плохо контролируемое, нередко осложненное течение [12,53,95,99,206,242]. Это побуждает к уточнению вариантов течения заболевания и тех его патогенетических особенностей, которые могут способствовать повышению эффективности лечебных воздействий, КЖ пациентов и предотвращению осложнений.

С этой точки зрения внимание исследователей привлекает факт существования пищеводных рефлюксов разного химического состава – ГЭР с кислой реакцией рефлюксата и ДГЭР с рН, лежащим преимущественно в зоне щелочных значений. Различия действия кислот (коагуляционный эффект) и щелочей (колликвационный эффект) на биологические объекты, в том числе на эпидермальные и эпителиальные пласты, дают основания считать химический состав рефлюксата фактором, определяющим особенности течения ГЭРБ как таковой и ее морфологического субстрата – РЭ.

Действительно, ряд исследований последних лет придает большое значение ДГЭР в развитии ГЭРБ [15,40,116,124,241]. Установлен ряд патогенетических различий течения ГЭРБ, развившейся на фоне ГЭР и ДГЭР, и предложены принципы патогенетически обоснованных лечебных воздействий с использованием прокинетиков и сорбентов желчных кислот. Однако детального исследования клинической картины ГЭРБ–ДГЭР во всей совокупности соматических проявлений болезни и реакций эмоционально-личностной сферы пациента на обстоятельства в связи с заболеванием, до сих пор не проводилось.

Важным аспектом рассматриваемой проблемы являются условия формирования рефлюкса желчи в желудок – ДГР – с последующим рефлюксом в пищевод содержимого смешанного характера. Очевидно, что такая ситуация может развиваться только при коморбидной или даже полиморбидной патологии пищевода, желудка, ДПК и билиарного тракта. Взаимосвязи подобного сочетания патологических состояний верхних отделов пищеварительного тракта и билиарной системы с точки зрения условий развития рефлюкса химуса в вышележащий отдел ЖКТ до сих пор также не изучены.

Есть смысл рассматривать коморбидную патологию ЖКТ, предрасполагающую к возникновению рефлюксов в его верхних отделах, в аспекте структурных особенностей ЭГДЗ, а именно, тех из них, которые представляют собой диспластозависимые аномалии строения органов пищеварения, нарушающие естественные механизмы функционирования зон пищевода-желудочного, антродуоденального и дуоденоюнального переходов. К числу такого рода висцеральных проявлений ДСТ в первую очередь относятся ГПОД, врожденный короткий пищевод, недостаточность кардии, аномалии строения желчного пузыря. И, если в педиатрической практике ДСТ и их преморбидной роли в патологии болезней пищеварительной системы и, ГЭРБ в том числе, стали придавать большое значение [32,55,61,122], то для взрослой популяции больных ГЭРБ этот вопрос затронут в немногочисленных исследованиях [20,33,132,159]. В частности, не ясно, какие из функционально значимых стигм ДСТ сохраняются во взрослом состоянии и какую преморбидную роль они могут играть в отношении влияния на формирование патологических состояний ЭГДЗ.

Такая постановка вопроса чрезвычайно важна с позиций принципов профилактической гастроэнтерологии: прогнозирование болезней пищеварительного тракта у детей и подростков с диспластозависимыми преморбидными проявлениями позволит заблаговременно разработать систему превентивных мер, в том числе предполагающих планирование спортивных и бытовых нагрузок, пищевых привычек и предпочтений, сохраняющих «идеальную» массу тела и др.

Исходя из этих соображений, были сформулированы следующие исследовательские гипотезы.

1. Предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР выступают висцеральные проявления ДСТ (ГПОД, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических проявлений ДСТ, выявление которых у людей молодого возраста дает основания прогнозировать развитие заболевания и заблаговременно рекомендовать профилактические поведенческие антирефлюксные мероприятия.

2. Течение ГЭРБ–ДГЭР происходит коморбидно с патологическими состояниями и заболеваниями билиарного тракта (аномалии строения желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, хронический бескаменный и калькулезный холецистит), способствующими формированию ДГР и ДГЭР.

3. В формировании ДГЭР-ассоциированной ГЭРБ и РЭ первостепенное значение имеет сочетание секреторных и моторно-тонических расстройств на уровне ЭГДЗ.

4. Выраженность симптомов ГЭРБ–ДГЭР, их эмоциональное восприятие пациентом и негативное влияние на КЖ определяются степенью воспалительно-эрозивных изменений в СОП.

Для проверки исследовательских гипотез в аналитическом (обсервационном) одномоментном исследовании обследовано 129 пациентов с ГЭРБ–ДГЭР. В основу верификации диагноза ГЭРБ у лиц с типичными пищеводными и внепищеводными проявлениями заболевания положен наиболее доказательный критерий из числа регламентированных Монреальским консенсусом (2006) – морфологический, учитывающий наличие картины РЭ разной степени выраженности («эндоскопически позитивная ГЭРБ»). Наличие ДГЭР подтверждалось совокупностью клинико-функциональных критериев, учитывающих явления билиарной диспепсии с ощущением горечи, обнаружение следов желчи в желудке и пищеводе при эндоскопическом исследовании, данные рН-метрии пищевода натощак и в процессе мониторинга со значениями, превышающими 8,0 ед.

С учетом поставленных задач, выделение групп больных было основано на отсутствии (группа I) либо наличии (группа II) у них фенотипических признаков ДСТ числом свыше 6 [52,134], что свидетельствует о системном характере слабости соединительнотканых структур. В качестве таких признаков использованы те из них, для которых доказана связь со слабостью соединительнотканых структур органов, они легко идентифицируются уже при врачебном осмотре и рутинных инструментальных методах диагностики, а также сохраняются у людей с возрастом и не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную эволюцию. Дифференциация больных на подгруппы проводилась по выраженности РЭ с выделением неэрозивного варианта, соответствующего по классификации Savary-Miller I степени выраженности, и эрозивного варианта (II степень), определенных при эндоскопическом исследовании.

Предпринятая нами попытка прогнозирования развития варианта течения ГЭРБ–ДГЭР привела к установлению тех предрасполагающих анатомических характеристик органов пищеварительной системы, на основе которых и развивается заболевание. В этом качестве использованы фенотипические и висцеральные проявления ДСТ, частота которых в сформированной клинической когорте больных составила 46%. И, если фенотипические стигмы служат, прежде всего, маркерами ДСТ, то висцеральные существенны в качестве структурных предикторов нарушений функционирования ЭГДЗ, предрасполагающих к возникновению патологических рефлюксов пищевого химуса. Наиболее часто, как и следовало ожидать у больных с ГЭРБ, обнаружены такие висцеральные стигмы ДСТ, которые участвуют в формировании патологических рефлюксов в пищевод: недостаточность кардии (58%) и ГПОД (54%). Аномалии строения желчного пузыря, наличие которых облегчает появление ДГР и ДГЭР, имели место практически в 40% случаев. Несколько реже (36%) зарегистрированы явления висцероптоза, чаще – нефроптоза.

Расчеты статистических показателей, характеризующих шансы висцеральных признаков ДСТ служить предикторами развития ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом, показали, что на фоне ГПОД они были в 3,7 раза выше,



чем у больных без признаков ДСТ, на фоне недостаточности кардии – в 1,5 раза, на фоне аномалии формы желчного пузыря – в 1,4 раза. При наличии у пациента сочетания недостаточности кардии и аномалии формы желчного пузыря шансы формирования ГЭРБ–ДГЭР у лиц с признаками ДСТ выше, чем у лиц с их отсутствием в 1,6 раза, при сочетании же ГПОД и аномалии формы желчного пузыря они возрастали в 4,3 раза. Тем самым в качестве преморбидного фактора ГЭРБ–ДГЭР наибольшее значение имеет такой висцеральный признак ДСТ как ГПОД, причем при его комбинации с аномалиями формы желчного пузыря прогностическое значение возрастает. Наши данные подтверждают мнение Е.В. Бордюговой и соавт. [32] об увеличении вероятности обнаружения ГПОД при большом числе фенотипических стигм у лиц с ДСТ.

Прогнозирование рисков формирования данного варианта ГЭРБ, проведенное в молодом возрасте у лиц с еще лабильными пищевыми и бытовыми привычками, может помочь выработать индивидуальные профилактические программы, противодействующие если не фатальному, то, во всяком случае, прогрессивному течению болезни. В конкретном случае речь идет о «расширении» совокупности факторов риска развития ГЭРБ–ДГЭР, включающей висцеральные и фенотипические диспластозависимые признаки.

Анализ полученных в процессе исследования данных позволил выделить ряд особенностей клинического течения, морфо-функционального состояния ЭГДЗ и механизмов формирования ГЭРБ–ДГЭР.

В частности, наши данные подтверждают сложившиеся представления о том, что морфологическим субстратом ГЭРБ–ДГЭР является РЭ с преимущественным поражением дистального отдела пищевода – от преобладающего по частоте катарального (неэрозивного) до эрозивного (в трети наблюдений). У каждого пятого пациента в воспалительный процесс вовлекается и средний отдел пищевода, тотальное по протяженности поражение органа отмечается в единичных случаях. При эрозивном варианте РЭ линейные либо сливающиеся эрозии локализуются по вершинам складок пищевода с переходом на межскладочное простран-

во, как правило, располагаясь циркулярно над зоной НПС. Эрозии пищевода в большинстве случаев множественные, лишь у четверти больных – единичные.

Грыжи ПОД диагностированы в 38% наблюдений, причем ГПОД II степени чаще сопровождалась эрозивным вариантом РЭ (68%), чем грыжи I степени (32%). Недостаточность же кардии, обнаруженная в половине наблюдений, только в трети случаев сопровождалась развитием эрозивного РЭ.

Отличительной особенностью данного варианта течения ГЭРБ является высокая (до 80% случаев) частота визуализирующегося при проведении ЭГДС заброса в пищевод окрашенного желчью рефлюксата.

Анализ выявленных при гистологическом исследовании биоптатов из СОП особенностей показал их неспецифичность, сходные характеристики РЭ были описаны без учета типа рефлюкса [84,124,156,163,170]. В частности, независимо от наличия эрозий у больных ГЭРБ–ДГЭР, в многослойном плоском неороговевающем эпителии пищевода обнаруживались дистрофические изменения (вакуолизация цитоплазмы, паракератоз, акантоз, разрыхление эпителиального пласта). В собственной пластинке СОП преобладали явления воспаления в виде полнокровия капилляров стромы, небильной инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами, единичными эозинофилами, лимфоплазмочитарными элементами.

У всех больных ГЭРБ–ДГЭР имелись признаки хронического гастрита с преимущественным поражением антрального отдела желудка. Сопоставление количественных параметров состояния СОП и СОЖ, рассчитанных по единым принципам, продемонстрировало однонаправленность изменений в их слизистых оболочках с преобладанием изменений в пищеводе за счет выраженности воспаления, в том числе и при неэрозивных вариантах РЭ.

Уреазная активность в биоптатах СОЖ из антрального отдела обнаружена у 41% больных, при том, что критерием исключения из клинической когорты больных ГЭРБ было предшествующее курсовое лечение антибактериальными препаратами. Невысокая частота выявления уреазной активности как маркера присутствия в СОЖ *H. pylori*, вероятно, объяснима с точки зрения антимикробных эф-

фектов желчных кислот в составе ДГР, как это описано в работах по изучению хронического рефлюкс-гастрита [167].

Несмотря на то, что ГЭРБ отнесена к кислотозависимым заболеваниям ЭГДЗ, ключевую роль в ее формировании отводят моторно-тоническим расстройствам верхних отделов ЖКТ [45,80,177,224,248]. Соответственно, взвешенное суждение о патогенетических механизмах формирования РЭ при ГЭРБ–ДГЭР можно вынести после комплексного изучения секреторных и моторно-эвакуаторных реакций в ЭГДЗ, возникающих в процессе пищеварения.

У больных ГЭРБ–ДГЭР как при эрозивном, так и при неэрозивном вариантах РЭ в момент начала регистрации внутрипищеводного рН отмечены самые разные ее значения – от редких (5%) кислых (ниже 6,0 ед.) до щелочных (8,0 ед. и выше), обнаруживаемых в среднем в 30% случаев, в большинстве же случаев (65%) лежащих в зоне типичных для дистального отдела пищевода значений (6,0–7,9 ед.). В процессе мониторинга рН в межпищеварительном периоде у 60–64% больных ГЭРБ–ДГЭР над зоной пищеводно-желудочного перехода регистрируются «пики» рН со значениями свыше 8,0 ед., что нельзя интерпретировать иначе как эпизоды ДГЭР. Их продолжительность варьирует от 1–2 до 5–8 минут, причем все эпизоды ДГЭР, соответствующие характеристикам патологического, регистрируются в течение второго часа мониторинга, то есть по мере увеличения продолжительности межпищеварительного периода. Кислые рефлюксы отмечены нечасто (7% наблюдений), не носят характеристик патологического ГЭР, кратковременны (1–3 минуты) и регистрируются при значениях рН не ниже 4,0 ед.

ГЭРБ–ДГЭР развивается на фоне дискоординированной пропульсивной активности верхних отделов ЖКТ. Ее отличает наличие признаков умеренно выраженного гипокинеза желудка и ДПК с одновременным замедлением эвакуации пищевого химуса на уровне антродуоденального и дуоденоюнального переходов. Увеличение ритмической подвижности желудка и ДПК при сохранении частоты их биопотенциалов свидетельствует о преобладании непропульсивной моторики ЭГДЗ. Соответственно, такой тип дискинеза создает возможность замедления эвакуации пищевого химуса из желудка за счет маятникообразных, непропуль-

сивных, сокращений ДПК, обеспечивая тем самым условия для формирования гастростаза и дуоденостаза. При этом задержка химуса в ДПК сопровождается и продолжительным защелачиванием органа, в том числе и за счет пролонгации механизма порционного отделения желчи, а, следовательно, формированием условий для зияния пилоруса и развития ДГР [35,68,248]. В условиях гастростаза наличие компонентов дуоденального содержимого в желудке обеспечивает и развитие ДГЭР с последующим повреждением СОП и формированием РЭ. Выявленные нами явления не противоречат данным В.Г. Мищука и соавт. [96], выявивших у больных ГЭРБ с замедленной гастродуоденальной моторикой преобладание желчных рефлюксов, защелачивание дистального отдела пищевода, а также одновременное повышение в крови уровня холецистокинина-панкреозимина; данным Т.В. Майковой и соавт. [83], обнаруживших у всех больных с ДГЭР явления брадикастрии с замедлением эвакуации из желудка. Это связывает явления билиарного дискинеза и ДГЭР в единую цепь моторных расстройств ЖКТ.

При этом для поражения желудка типична высокая частота атрофии СОЖ антрального его отдела, что соответствует картине рефлюкс-гастрита [79,167].

Анализ течения и клинической картины ГЭРБ–ДГЭР показал, что за медицинской помощью обращаются преимущественно (87%) лица активного трудоспособного возраста (20-59 лет). Основным поводом для обращения в половине случаев является упорная изжога, с которой, самостоятельно принимая пищевые и безрецептурные антациды, пациенты не справляются. Треть больных обращается в связи с сочетанием выраженной изжоги и признаков билиарной диспепсии, прежде всего тошноты и ощущения горечи. И, наконец, фактически каждый шестой пациент обращается по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ – симптомов поражения ЛОР-органов и халитоза. Следует отметить, что три четверти больных обращались уже в первый год существования у них жалоб. Использование опросника САН и ВАШ самочувствия продемонстрировало, что независимо от наличия ДСТ больные ГЭРБ с эрозивным РЭ оценивали самочувствие значительно ниже, чем пациенты с неэрозивным вариантом.

К числу часто обнаруживаемых коморбидных ассоциаций у больных ГЭРБ–ДГЭР относились хронический гастрит (100% случаев) и дуоденит (70% наблюдений), недостаточность кардии (47% больных без ДСТ и 57% – с ДСТ), грыжи ПОД (24% больных без ДСТ и 54% – с ДСТ), а также патологические состояния билиарного тракта (свыше 82% наблюдений). Они включали дискинезии желчевыводящих путей, хронический бескаменный холецистит и ЖКБ на разных этапах формирования конкрементов, а также аномалии формы желчного пузыря. При этом значимых различий по распространенности заболеваний билиарного тракта в исследованных группах пациентов не отмечено, что следует расценивать с точки зрения нозологического единства клинической когорты обследованных лиц.

Проведенное исследование подтвердило провоцирующую роль в развитии ГЭРБ избыточной массы тела [11,144,221], особенно отчетливую для лиц с диспластозависимым фенотипом.

Клиническая картина ГЭРБ–ДГЭР складывалась из пищеводных и внепищеводных симптомов, абдоминальных болевых ощущений и диспепсических расстройств в разных сочетаниях. Рефлюксный синдром имел место во всех случаях и был представлен в первую очередь изжогой. Ее выраженность, продолжительность отдельных эпизодов, непосредственные провоцирующие факторы, возможность быстрого купирования весьма варьировали, определяясь выраженностью РЭ. Большая частота ГПОД и недостаточности кардии у пациентов с признаками ДСТ определяла и заметную провоцирующую роль постуральных факторов (физическая активность с наклоном туловища вперед, напряжением передней брюшной стенки, горизонтальное положение тела), что подтверждено наличием прямой положительной корреляции средней силы.

Интегральные количественные показатели интенсивности изжоги и, особенно, ее эвалюативная характеристика, отражающая субъективное отношение пациента к этому основному симптому заболевания, определялись вариантом РЭ, но не наличием ДСТ, и были заметно выше при эрозивном РЭ. При этом нейтральное отношение к факту существования изжоги имел лишь один пациент из

всей клинической когорты, 40% больных в повседневной жизни она, как минимум, «мешала», каждому третьему – «досаждала», каждого пятого – «мучила». Направленность этой тенденции единообразна с динамикой других параметров, имеющих отношение к субъективным ощущениям и оценкам, характеризующим самочувствие и выявленным в ходе исследования теста САН, ВАШ, показателей КЖ, а также склонностью больных ГЭРБ–ДГЭР к формированию невротических реакций и дезадаптивных типов отношения к своему заболеванию. В этом смысле обнаруженные особенности подтверждают существующие мнения клинических психологов [1,128,147] о высокой частоте психической и социальной дезадаптации у лиц с симптомными заболеваниями органов пищеварения.

Что касается других клинических проявлений ГЭРБ–ДГЭР, то выраженность регургитации и воздушной отрыжки, как и изжоги, коррелировала с особенностями, нарушающими запирающий механизм кардии – ее недостаточность и ГПОД – и преобладала у лиц с признаками ДСТ. Ретростернальные боли не были ярко выражены, описывались больными как постпрандиальный дискомфорт и имели место исключительно при эрозивном РЭ.

Учитывая большую частоту заболеваний билиарного тракта, отличительной особенностью данной категории больных является наличие привкуса во рту: кислого у каждого третьего пациента и горького – практически у каждого второго. Частое сочетание рефлюксного синдрома и билиарной диспепсии характеризует устойчивое коморбидное сочетание ГЭРБ–ДГЭР и патологии билиарного тракта.

Внепищеводные признаки ГЭРБ–ДГЭР проявлялись утренней осиплостью голоса (12%), першением и ощущением «кома» в горле (8%), встречавшимися в обеих группах больных, а также рефлюксным кашлем (6%), который имел место преимущественно у больных с ДСТ и коррелировал с наличием ГПОД. В целом же, каждый третий больной отмечал у себя, как правило, затяжное течение респираторных инфекций с клиникой ларингита.

Абдоминальный болевой синдром не имел специфических черт и определялся картиной хронического гастрита и дуоденита. Закономерность течения ГЭРБ–ДГЭР в коморбидной паре с патологическими состояниями билиарного

тракта обусловила и комбинацию синдрома «правого подреберья» с билиарной диспепсией (тошнота, горечь, билиарная недостаточность) и рефлюксным синдромом.

Эта же комбинация определяет и особенности объективных признаков заболевания, которые также не имеют специфических черт. При этом у каждого пятого пациента (преимущественно при эрозивном РЭ) отчетливо выделяются симпаталгические точки в зонах сегментарной иннервации пищевода (D<sub>5</sub>-D<sub>6</sub>), желудка (D<sub>7</sub>-D<sub>9</sub>), а у половины больных с сопутствующей патологией желчевыводящих путей – и на уровне D<sub>8</sub>-D<sub>9</sub>, где представлена иннервация билиарного тракта. Типично и обнаружение пальпаторной болезненности при надавливании на мечевидный отросток грудины (симптом Маркелова), которая имеет место у 84% больных с ГПОД, причем во всех случаях грыж II степени и в 75% случаев эрозивного РЭ.

Протекая как хроническое заболевание, ГЭРБ, в том числе и ассоциированная с ДГЭР, не является заболеванием с высокой летальностью и риском жизненно опасных осложнений. Тем не менее, сопровождаясь субъективно неприятными, многократно повторяющимися ощущениями, требующими от пациента корректирующих действий и изменения ряда сложившихся бытовых стереотипов в питании и физической активности, само его течение негативно сказывается на эмоциональной сфере и связанных с психическим статусом производных – качестве ночного сна и КЖ. Нашей задачей было уточнение состояния эмоционально-личностной сферы больных, развитие и течение ГЭРБ у которых определяет ДГЭР и которое, как нам удалось выяснить, часто протекает на фоне генетически детерминированного преморбида в виде ДСТ и в коморбидном сочетании с патологическими состояниями билиарного тракта. Был избран комплексный подход с максимально широким использованием количественных показателей, что позволяет охарактеризовать тип личности больного (тест СМОЛ), его эмоциональное состояние в момент обращения и исследования (опросник САН и шкала ВАШ), тип личностного реагирования на хроническое заболевание органов пищеварения (тест ЛОБИ), качество ночного сна, которое, с одной стороны, отражает эмоциональное состояние индивида, а с другой, – находится в непосредственной связи с

клиническими проявлениями ГЭРБ (шкала сна Ю.А. Александровского), а также интегральный показатель физического и эмоционального благополучия – уровень качества жизни (модифицированный тест КЖ КНЦ).

Такой подход себя вполне оправдал и позволил получить целостную характеристику эмоционально-личностной сферы больных ГЭРБ–ДГЭР, составляющую «внутреннюю картину болезни». У данной категории больных обнаружена склонность к высокой частоте невротических и психопатических расстройств с депрессивными, тревожными и ипохондрическими тенденциями, преобладание дезадаптивных типов личностного реагирования на течение болезни – тревожно-го, ипохондрического, неврастенического, меланхолического. Это вполне согласуется с данными Н.С. Лапиной и Н.Н. Боровкова [73], С.В. Тихонова и В.А. Лавровой [136], И.А. Гришечкиной [31], S.W. Lee et al. [197], выявивших доминирование именно тревожных расстройств у больных ГЭРБ (без учета типа рефлюкса) с преобладанием их выраженности и более значимого снижения КЖ при эрозивном варианте заболевания по всем шкалам физического и психического функционирования. Авторы убеждены, что тревожные расстройства являются ядром большинства психосоматических расстройств, яркая соматическая симптоматика ГЭРБ способствует трансформации тревожных расстройств в тревожно-фобические и тревожно-ипохондрические.

Ассоциированный с ДГЭР вариант ГЭРБ протекает с высокой частотой расстройств сна – преимущественно легких пресомнических и интрасомнических, механизм которых в том числе связан с рефлюксом в пищевод содержимого желудка, особенно при наличии таких структурных аномалий зоны пищеводно-желудочного перехода, как ГПОД и недостаточность кардии. В этом отношении наши данные подтверждают результаты изучения качественных и количественных характеристик ночного сна, полученных в работах Е.И. Кашкиной и Р.В. Лякишевой [58], которые удлинение периода засыпания и раннее время пробуждения больных ГЭРБ (опять-таки без учета типа рефлюкса) расценивают как прогностически неблагоприятный фактор риска очередного обострения болезни. Интерпретация диссомнии сложна вследствие ее очевидной взаимосвязи не только с



соматическими жалобами больных, но и с их психоэмоциональным статусом. В частности, О.Ю. Чижова [153] рассматривает нарушения сна не только как ответную реакцию организма на соматическую патологию, но в ряде случаев и как самостоятельный модифицируемый фактор риска ее развития. Вероятно, есть смысл рассматривать рефлюкс-зависимый механизм диссомнии у больных ГЭРБ–ДГЭР через призму феномена «ночного кислотного прорыва» у больных с кислотозависимыми заболеваниями, получающими пролонгированную терапию антисекреторными препаратами [30,254], а также синдрома обструктивного ночного апноэ [71,91,189,222].

При этом D.A. Johnson et al. [161] сниженную дневную активность больных ГЭРБ объясняют именно диссомнией. Z.H. You et al. [245] и J.H. Oh [225] в связи с негативным влиянием на КЖ высокой частоты депрессивных и тревожных расстройств и нарушений сна, сопровождающих ГЭРБ, призывают клиницистов уделять особое внимание психической коморбидности у данной категории больных.

Установлены и наиболее «пострадавшие» составляющие понятия КЖ – необходимость длительного лечения, инструментального обследования, соблюдения диеты, ограничения трудовой деятельности, проведения досуга и социальных контактов. Важно, что степень выраженности эмоциональных расстройств, нарушений ночного сна и снижения КЖ определяются выраженностью РЭ – морфологического субстрата ГЭРБ–ДГЭР.

Это обстоятельство, в свою очередь, дает основание интерпретировать совокупность реакций со стороны эмоционально-личностной сферы больного ГЭРБ как вторичных («нозогенных») по отношению к соматической патологии. В этом случае выраженность и упорство клинических симптомов играют роль хронического аффективного воздействия, рано или поздно нарушающего адаптационно-приспособительные возможности организма с развитием депрессивных и ипохондрических тенденций психического состояния и явлениями психической дезадаптации личности [8,62].

Такая сложная структура и выраженность расстройств эмоциональной сферы пациента с ГЭРБ–ДГЭР, ее связь с выраженностью воспалительно-эрозивных

изменений в СОП заставляют пересмотреть ряд акцентов в клинических рекомендациях этим пациентам. В частности, добиваясь высокого уровня комплайенса в отношениях с пациентом, следует быть более настойчивым в ликвидации основных симптомов болезни – изжоги и регургитации – как наиболее «деструктивных» по отношению к эмоциональному состоянию больного, в частности, обращать особое внимание на недопустимость «терпеливого» отношения даже к непродолжительным эпизодам изжоги, а также безусловное следование антирефлюксному жизненному стилю. Такой тип взаимодействия врача и пациента должен сформировать у него то, что В.И. Симаненков и С.В. Тихонов [129] называют «ответственным самолечением». Это тем более необходимо, что предикторами низкой приверженности к лечению у больных ГЭРБ являются мужской пол, молодой возраст, умеренная выраженность рефлюксного синдрома с сохраненным уровнем КЖ [137].

Международные и национальные рекомендации ведения больных ГЭРБ разработаны практически без учета патогенетического влияния рефлюксата разного химического состава на ткани пищевода [24,103,218,233]. Они базируются, прежде всего, на обеспечении эффективной кислотосупрессии с применением ИПП разных генераций, начиная с омепразола, реже – блокаторов  $H_2$ -рецепторов к гистамину, а также восстановлении моторно-эвакуаторной активности путем применения прокинетики. В последние годы стали обсуждаться и апробироваться подходы, устраняющие или минимизирующие влияние компонентов дуоденального содержимого на СОП. С позиций канцерпревенции считается, что желчный рефлюкс, с которым преимущественно связывают формирование цилиндрической метаплазии пищевода Барретта, может быть устранен только в ходе операции фундопликации [212,185,229]. Тем не менее, в нашей стране отношение хирургов к проблеме оперативного лечения не столь категорично: оперативный подход предлагается преимущественно в случаях осложненного течения РЭ, высокой частоты и клинической значимости внепищеводных симптомов [9,37,152].

Методы консервативного воздействия предполагают комплексный подход, сочетающий эффективную кислотную супрессию с методами сорбции желчных кислот антацидами и цитопротекторами, использованием альгинатов, урсодезоксихолевой кислоты для уменьшения доли гидрофобных фракций производных желчных кислот в составе рефлюксата [17,41,112,125]. Последние имеют многообразные патогенетические эффекты, в том числе цитопротективные и антиапоптотические, связанные со снижением количества токсичных деконъюгированных солей желчных кислот, фосфолипазной активности, нормализацией фосфолипидного состава и повышением содержания в желудочном соке секреторного Ig A [120]. Препараты урсодезоксихолевой кислоты широко применяются в клинической практике у детей и взрослых [16,91,94,115].

При этом авторы единодушно отмечают, что клинические ситуации с доминированием ДГЭР над ГЭР представляют собой наиболее сложную терапевтическую задачу. Все случаи ГЭРБ, рефрактерной к терапии ИПП, Д.С. Бордин и соавт. [14], Kunsch S. et al. [241] предлагают рассматривать с позиций преобладания именно ДГЭР и предпринимать диагностические усилия для уточнения типа рефлюкса. В то же время даже комплексный подход к лечению не гарантирует успеха, что А.Э. Дорофеев и соавт. [47] склонны объяснять «бессмысленностью» назначения ИПП в отсутствие кислотного поражения СОП либо развивающейся рефрактерностью к действию ИПП. По данным О.Н. Минушкина и соавт. [95], 82% больных ГЭРБ с эрозивным вариантом РЭ уже через год после успешного лечения вновь формируют исходную морфологическую картину, что требует долгосрочной поддерживающей терапии для сохранения удовлетворительного КЖ больных и достижения стойкой ремиссии заболевания.

Е.В. Секарева [124], И.А. Гришечкина [31], С.В. Морозов и Ю.А. Кучерявый [99] убеждены в необходимости использования медикаментозных и немедикаментозных методов гармонизации вегетативного баланса и психокоррекции (включая антидепрессанты и транквилизаторы) в связи с обнаруживаемыми изменениями вегетативной регуляции и психического статуса.

Выявленные нами изменения эмоциональной сферы больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, с развитием психической дезадаптации интра- и интерпсихической направленности и преобладанием депрессивных и ипохондрических тенденций со всей очевидностью подтверждают такую необходимость, тем более что они сопровождаются дезадаптивными типами отношения к своему заболеванию и снижением КЖ в целом ряде значимых сфер активности индивида. Это подтверждает высокую частоту и разнообразие психоэмоциональных расстройств и при других заболеваниях органов пищеварения, часть из которых (например, функциональная диспепсия, дискинезии желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника, а в недалеком прошлом – и язвенная болезнь желудка и ДПК) рассматриваются как психосоматические страдания [57,87,128,138,247].

Подводя итоги проведенной работы, следует подчеркнуть и профилактическое значение полученных результатов. Вопросы профилактической гастроэнтерологии недостаточно разработаны, особенно в аспекте первичной профилактики заболеваний органов пищеварения. И в этом смысле возможность прогнозирования формирования ГЭРБ–ДГЭР у лиц с диспластозависимым фенотипом, определяемым практически уже в процессе рутинного врачебного осмотра, обозначает перспективы по выработке антирефлюксных мероприятий, входящих в понятие «lifestyle» – стиль или образ жизни. Он предполагают ряд ограничений, исключающих употребление пищевых продуктов с «рефлюксным потенциалом»: имеющих кислый вкус, газированных, обладающих сокогонным эффектом в отношении желудочной секреции и медленно эвакуирующихся из желудка. Антирефлюксный жизненный стиль требует также соблюдения определенного режима питания с отказом от позднего вечернего приема пищи, особенно горячей, обильной, сокогонной и жирной для уменьшения ночной секреции желудка. Он предполагает и выбор видов физической активности с ограничением действия постральных провоцирующих возникновение рефлюксов в пищевод факторов в профессиональной, бытовой или спортивной деятельности.

Естественно, выработка привычек, противодействующих рефлюксным влияниям, должна быть рекомендована людям молодого, если не детского и под-

росткового возраста, пока у них окончательно не сформированы динамические стереотипы поведенческих и пищевых предпочтений. Именно «ломка» привычных стереотипов, как показало наше изучение значимости ограничений жизненной активности по шкалам опросника КЖ, и вызывает наибольший эмоциональный негативизм, снижение КЖ и дезадаптивные типы отношения к болезни, а, следовательно, и нарушение социального функционирования индивида. Именно из соображений первичной профилактики ГЭРБ, педиатрическая служба, «выпуская во взрослую жизнь» 18-летнего молодого человека с диспластозависимым фенотипом, должна дать ему рекомендации по антирефлюксному жизненному стилю, в том числе по профессиональной ориентации, спортивной активности, бытовым привычкам, пищевому поведению.

При обнаружении у лиц молодого возраста диспластозависимого фенотипа даже при отсутствии проявлений рефлюксного синдрома есть смысл предпринять диагностический поиск тех скрыто протекающих висцеральных признаков ДСТ, которые служат предикторами развития ГЭРБ, и рекомендовать при их обнаружении формирование антирефлюксного поведенческого стереотипа.

Алгоритм диагностических действий представлен на рисунке 19.

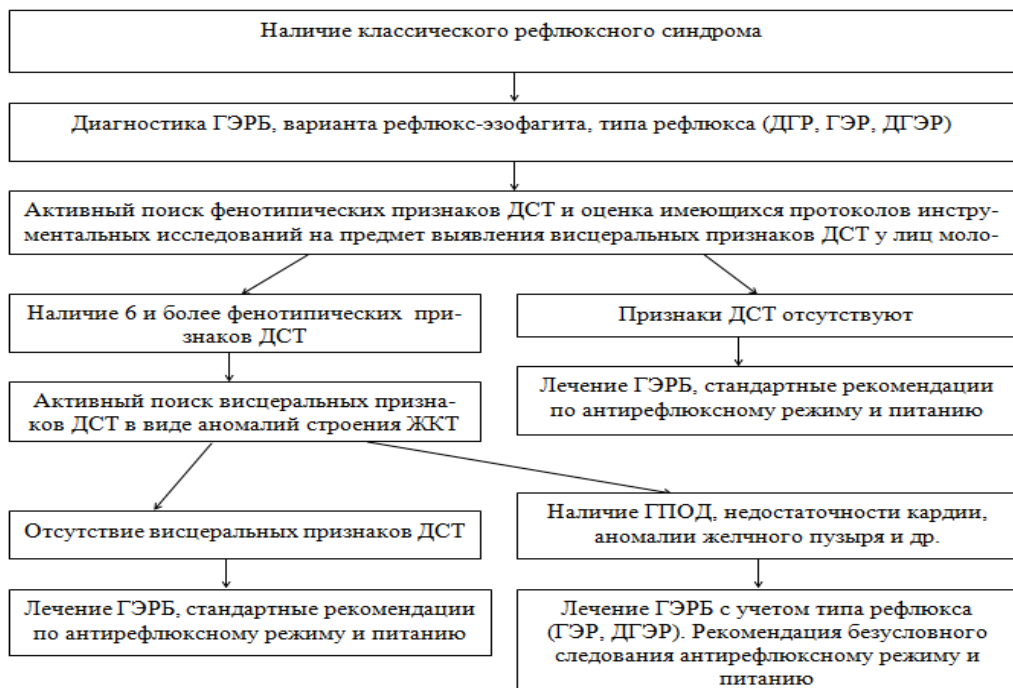


Рисунок 19 – Алгоритм диагностических действий врача при установлении у пациента молодого возраста классического рефлюксного синдрома

Перспективы дальнейшей разработки темы, несомненно, лежат в области исследования путей эффективного лечебного воздействия на механизмы формирования патологического ДГЭР при коморбидном течении ГЭРБ и патологических состояний билиарного тракта, а также минимизации его негативного влияния на СОП, в том числе и в аспекте канцеропревенции.

Однако не менее важной нам представляется и перспектива разработки методов профилактики возникновения ГЭРБ–ДГЭР с учетом влияния клинических проявлений заболевания на качество жизни, повседневную активность и эмоциональную сферу больных.

Поиск новых эффективных подходов к лечению заболеваний, и ГЭРБ в том числе, лежит в центре внимания медицинской науки, вопросы же разработки мер профилактики заболеваний и их осложнений традиционно «отстают».

Может быть, потому, что результативность профилактики, особенно первичной, достигается труднее, оценивается лишь в долгосрочной перспективе, и скорее в показателях общественного здоровья, охватывающих большие контингенты населения, чем в достижении благополучия конкретного индивида.

Но любой, даже весьма скромный, шаг вперед в направлении развития системы профилактической медицины и, особенно в аспекте персонализации подходов к профилактике, рано или поздно принесет свои плоды, как это уже происходит, например, в отношении артериальных гипертензий и ишемической болезни сердца, риски формирования которых были уточнены, стратифицированы и положены в основу конкретных мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. В клинической картине ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, проявления рефлюксного синдрома определяются степенью выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода и сочетаются с явлениями билиарной диспепсии. Заболевание выявляется преимущественно (87% случаев) у лиц активного трудоспособного возраста и протекает коморбидно с патологическими состояниями билиарного тракта (83% случаев), хроническим гастритом (100% случаев), дуоденитом (70% случаев).

2. Во взрослой популяции больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, в 45% случаев протекает на фоне высокой частоты фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ. Их висцеральные проявления (грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточность кардии, аномалии формы желчного пузыря и др.) при высокой частоте фенотипических признаков выступают предикторами развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР.

3. Эмоционально-личностная сфера больных ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, характеризуется преобладанием депрессивных, тревожных и ипохондрических тенденций, дезадаптивных типов личностного реагирования на болезнь – тревожного, ипохондрического, неврастенического, меланхолического, а также частыми легкими и умеренными пресомническими и интрасомническими расстройствами, снижением качества жизни в связи с необходимостью длительного лечения, инструментального обследования, соблюдения диеты, ограничения трудовой деятельности, проведения досуга и социальных контактов. Их клиническая выраженность определяется степенью воспалительных и эрозивных изменений в слизистой оболочке пищевода и не зависит от наличия признаков ДСТ.

4. В развитии ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, при разной выраженности РЭ патогенетическое значение имеют сочетание действия на слизистую оболочку пищевода рефлюксата смешанного состава и нарушений моторно-эвакуаторной активности эзофагогастродуоденальной зоны в виде умеренно выраженного гипо-

кинеза желудка и ДПК с преобладанием непропульсивной моторики в области антродуоденального и дуоденоюнального переходов.

5. У лиц с диспластозависимым фенотипом шанс развития ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, сравнительно с лицами без признаков ДСТ возрастает в 3,7 раза при наличии ГПОД, в 1,4-1,6 раза – при недостаточности кардии, аномалии формы желчного пузыря и их сочетании, в 4,3 раза – при сочетании ГПОД и аномалии формы желчного пузыря. Алгоритм действий врача при обнаружении у лиц молодого возраста диспластозависимого фенотипа предполагает активный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ – предикторов развития ГЭРБ и формирование антирефлюксного поведенческого стереотипа.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц молодого возраста с диспластозависимым фенотипом необходим целенаправленный диагностический поиск висцеральных признаков ДСТ в системе пищеварения как структурных предикторов хронических заболеваний эзофагогастродуоденальной зоны и билиарного тракта, особенно активный при наличии абдоминальных болевых ощущений и диспепсических расстройств.

2. При выявлении диспластозависимого фенотипа у взрослых лиц диагностическое значение имеют те признаки ДСТ, которые сохраняются с возрастом, не могут быть приняты за индивидуальные черты внешности или их возрастную динамику, легко обнаруживаются при врачебном осмотре и рутинных инструментальных исследованиях.

3. При обнаружении у лиц с диспластозависимым фенотипом таких висцеральных признаков ДСТ как недостаточность кардии, ГПОД, аномалия формы желчного пузыря им должен быть настоятельно рекомендован антирефлюксный жизненный стиль и пищевое поведение, включая выбор профессиональной, спортивной деятельности и бытовых привычек.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭРБ–ДГЭР – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастральным рефлюксом

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КЖ – качество жизни

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ПХЭС – постхолецистэктомический синдром

РЭ – рефлюкс-эзофагит

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СОП – слизистая оболочка пищевода

ЭГДЗ – эзофагогастродуоденальная зона

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

НР – *Helicobacter pilory* (*H. pilory*)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александровский, Ю.А. Состояния психической дезадаптации и их компенсация [Текст] / Ю.А. Александровский. – Москва: Наука, 1976. – 272 с.
2. Алферов, В.В. Нарушение моторной функции пищевода при эрозивной и неэрозивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 [Текст] / Алферов Владимир Валентинович; [Место защиты: ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздрава РФ]. – Ставрополь, 2008. – 21 с.
3. Андреева, О.В. Качество жизни и проявления неспецифической дисплазии соединительной ткани у часто болеющих детей / О.В. Андреева, Ю.А. Алексеева, Л.И. Пономарева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 10-18. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
4. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики [Текст] / В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6, № 5. – С. 59-65.
5. Ахматходжаев, А.М. Оценка влияния дуодено-гастрального рефлюкса на течение гастроэзофагеальной болезни [Текст] / А.М. Ахматходжаев // Медицинские науки. – 2010. – № 2. – С. 17-20.
6. Ахмедов, В.А. Рефлюксная болезнь и органы мишени [Текст] / В.А. Ахмедов. – Москва: МИА, 2007. – 128 с.
7. Беляева, О.В. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией [Текст] / О.В. Беляева, О.И. Вишневская // Вестник РГМУ. – 2005. – № 3 (42). – С. 121.

8. Березин, Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека [Текст] / Ф.Б. Березин. – Ленинград: Наука, 1988. – 270 с.
9. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения рефлюкс-эзофагита [Текст] / С.А. Плаксин [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерол. – 2013. – № 3. – С. 64-70.
10. Богомолец, А.А. Введение в учение о конфигурациях и диатезах [Текст] / А.А. Богомолец. – Москва: [б. и.], 1928. – 223 с.
11. Бондаренко, Е.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением [Текст] / Е.Ю. Бондаренко, Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2012. – № 11. – С. 38-45.
12. Бордин, Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.28 / Бордин Дмитрий Станиславович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – Москва, 2010. – 39 с.
13. Бордин, Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Д.С. Бордин // Терапевт. архив. – 2014. – № 2. – С. 76-81.
14. Бордин, Д.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления [Текст] / Д.С. Бордин, С.В. Колбасников, А.Г. Кононова // Доктор.ру. – 2016. – № 1 (118). – С. 14-18.
15. Буеверов, А.О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита [Текст] / А.О. Буеверов, Т.Л. Лапина // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 22-27.
16. Булгаков, С.А. Терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты в лечении заболеваний органов пищеварения [Текст] / С.А. Булгаков // Рос. мед. вести. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 25-33.
17. Бутов, М. Монотерапия альгинатами больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / М. Бутов, Е. Маркова, В. Фалеев // Врач. – 2013. – № 12. – С. 42-46.

18. Быков, В.Л. Защитные механизмы покровного эпителия слизистой оболочки пищевода человека [Текст] / В.Л. Быков, Е.А. Исева // Морфология. – 2006. – Т. 130, № 6. – С. 12-24.
19. Василенко, В.Х. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев. – Москва: Медицина, 1981. – 344 с.
20. Влияние проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани на уровень здоровья, двигательную активность и психологический статус студентов медиков / Ю.Л. Веневцева [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 24-29. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
21. Волков, В.С. Новое в этиопатогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] / В.С. Волков, И.Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журн. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 30-33.
22. Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» [Текст] / Л.Б. Лазебник [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 6. – С.70-76.
23. Галактионова, М.Ю. Полиморфизм проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей: тактика врача педиатра / М.Ю. Галактионова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 217-225. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).
24. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации [Текст] / В.Т. Ивашкин [и др.]. – Москва: [б.и.], 2015. – 23 с.
25. Гнусаев, С.Ф. Синдром соединительнотканной дисплазии сердца у детей [Текст] / С.Ф. Гнусаев // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 40-44.

26. Гнусаев, С.Ф. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта у детей: пособие для врачей [Текст] / С.Ф. Гнусаев, И.И. Иванова, Ю.С. Апенченко. – Тверь: [б.и.], 2003. – 52 с.

27. Голованова, Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения [Текст] / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Клинич. геронтология. – 2016. – Т. 22, № 1-2. – С. 31-36.

28. Горбань, В.В. Регуляция моторной функции верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и манометрические признаки его патологии [Текст] / В.В. Горбань, Л.В. Бурба, Ю.С. Титова // Земский врач. – 2011. – № 1. – С. 5-10.

29. Граушкина, Е.В. Особенности диагностики и тактики ведения больных с патологией эзофагогастроуденальной зоны на фоне отсутствия желчного пузыря [Текст] / Е.В. Граушкина, И.В. Козлова, С.В. Волков // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2012. – № 5. – С. 56-61.

30. Григорьева, Ю.В. Феномен «ночного кислотного прорыва» у больных кислотозависимой патологией (обзор литературы) [Текст] / Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова // Верхневолжский медицинский журн. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 22-26.

31. Гришечкина, И.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – психосоматические аспекты [Текст] / И.А. Гришечкина // Фармация и фармакология. – 2015. – № 5. – С. 41-42.

32. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы как один из висцеральных маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Е.В. Бордюгова [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 168-174. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

33. Джулай, Г.С. Синдром соединительнотканной дисплазии и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Текст] / Г.С. Джулай // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. – № 1-2. – С. 42.

34. Джулай, Г.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы [Текст] / Г.С. Джулай, Е.В. Секарева. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 48 с.

35. Джулай, Г.С. Приверженность к диетическому питанию и медикаментозному лечению больных заболеваниями пищевода и желудка [Текст] / Г.С. Джулай // Классическая и прикладная гастроэнтерология: тезисы докладов XXXVIII сессии ЦНИИГ, XII съезда Научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2012. – С. 13.

36. Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения [Текст] / В.А. Максимов [и др.]. – Москва: Издательство «Адамантъ», 2016. – 848 с.

37. Диагностика и лечение осложненных форм рефлюкс-эзофагита [Текст] / С.Я. Ивануса [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 106-113.

38. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне терапии рабепразолом [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2009. – № 4. – С. 97-100.

39. Дронова, О.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Текст] / О.Б. Дронова, И.И. Каган, А.А. Третьяков. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 192 с.

40. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 8. – С. 5-8.

41. Евсютина, Ю.В. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ [Текст] / Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов // РМЖ. – 2015. – № 28. – С. 1684-1688.

42. Зайцев, В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult [Текст] / В.П. Зайцев // Психологич. журн. – 1981. - № 3. – С. 118-123.

43. Захарова, И.Н. Роль микроэлементоза в формировании остеопении при недифференцированном синдроме дисплазии соединительной ткани / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, А.С. Воробьева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной,

Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 61-69. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

44. Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы [Текст] / Э.В. Земцовский. – Санкт-Петербург: ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.

45. Ивашкин, В.Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 13-19.

46. Ивашкин, В.Т. Пищевод Баррета [Текст] / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. – Москва: Шико, 2011. – Т. 1 – 619 с., Т. 2. – 624 с.

47. Изжога: «дьявол прячется в деталях» [Текст] / А.Э. Дорофеев [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 1. – С. 63-65.

48. Ильина, Л.В. Оценка психоневрологических проблем у больных с гастроэнтерологической патологией [Текст] / Л.В. Ильина, М.П. Литаева, В.В. Петраш // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – № 2 (22). – С. 102-106.

49. Ильченко, А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей [Текст] / А.А. Ильченко. – Москва: МИА, 2011. – 880 с.

50. Ишемическая болезнь сердца и рефлюкс-эзофагит: сложности дифференциального диагноза и лечения больных [Текст] / Ю.Н. Беленков [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 3. – С. 4-12.

51. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей [Текст] / Т.И. Кадурина. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2009. – 704 с.

52. Кадурина, Т.И. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Т.И. Кадурина, Л.Н. Абакумова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 32-40.

53. Кайбышева, В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы [Текст] / В.О. Кайбышева, А.С.



Трухманов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 4. – С. 4-13.

54. Кайбышева, В.О. Эпидемиология, факторы риска и профилактика рака пищевода [Текст] / В.О. Кайбышева // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – № 6. – С. 29-33.

55. Капустина, Л.В. Физическое развитие детей с хронической патологией верхних отделов пищеварительного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани / Л.В. Капустина, Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 160-164. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

56. Карпин, В.А. Дискинетическая концепция хронизации внутренних болезней [Текст] / В.А. Карпин // Акт. проблемы совр. науки. – 2005. – № 6. – С. 127-137.

57. Касимова, Л.Н. Шизотимическое расстройство личности у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта [Текст] / Л.Н. Касимова, Е.Е. Горячева // Медицинский альманах. – 2015. – № 4 (39). – С. 189-192.

58. Кашкина, Е.И. Нарушения цикла сон-бодрствование как критерий прогнозирования очередного обострения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / Е.И. Кашкина, Р.В. Лякишева // Саратовский научно-медицинский журн. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 355-357.

59. Кильдиярова, Р.Р. К вопросу о распространенности диспластических заболеваний соединительной ткани у детей / Р.Р. Кильдиярова, Т.А. Крючкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 29-37. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

60. Классификация недостаточности кардии как объективный критерий выбора показаний к оперативному лечению [Текст] / А.А. Баулин [и др.] // Мульти-

дисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам: сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ. – Москва, 2013. – С. 17-18.

61. Клинико-патогенетическое значение нарушения метаболизма коллагена у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Н.В. Буторина [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2013. – № 1. – С. 20-24.

62. Клинические и психологические аспекты реакции на болезнь (к проблеме нозогений) [Текст] / А.Б. Смулевич [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – № 2. – С. 4-9.

63. Клинические формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические, функциональные и морфофункциональные особенности [Текст] / М.А. Осадчук [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 53-58.

64. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей [Текст] / Ю.С. Апенченко [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 42-45.

65. Кляритская, И.Л. Современная эндоскопическая номенклатура заболеваний пищевода [Текст] / И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко // Крымский терапевт. журн. – 2008. – Т. 2, № 1 (10). – С. 41-50.

66. Кокотова, Е.П. Структура дисритмий у пациентов с фенотипом дисплазии органов пищеварения [Текст] / Е.П. Кокотова, Т.Ф. Перетолчина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – № 4. – С. 42-46.

67. Комплексный подход к вопросу восстановительного лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Г.С. Дубилей [и др.] // Дисплазия соединительной ткани: материалы симпозиума. – Омск, 2002. – С. 160-162.

68. Коротько, Г.Ф. Дуоденальное сопряжение панкреатической экзосекреции и эвакуаторной деятельности гастродуоденального комплекса [Текст] / Г.Ф. Коротько // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 3. – С. 13-18.

69. Костякова, Е.А. Особенности течения и коррекция патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получающих лечение ингаляционными глюкокортикостероидами

ми: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 [Текст] / Костякова Екатерина Александровна; [Место защиты: ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ]. – Смоленск, 2014. – 17 с.

70. Котельникова, А.В. Эндоскопически негативная ГЭРБ: психогенная природа соматических жалоб [Текст] // А.В. Котельникова, Л.Д. Фирсова // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2011. – № 8. – С. 23-26.

71. Кошель, В.И. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома obstructивного ночного апноэ во время сна, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / В.И. Кошель, В.Д. Пасечников, В.С. Кучерявый // Современные проблемы науки и образования Урала. – 2012. – № 6. – С. 271.

72. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения [Текст] / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – Москва: Анахарсис, 2009. – 184 с.

73. Лапина, Н.С. Тревожно-депрессивные состояния у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Н.С. Лапина, Н.Н. Боровков // Клинич. медицина. – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 59-62.

74. Лапина, Т.Л. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога [Текст] / Т.Л. Лапина, А.О. Буеверов // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 3. – С. 18-24.

75. Левин, М.Д. Патологическая физиология гастроэзофагеальной рефлюксной рефлюксной болезни. Гипотеза [Текст] / М.Д. Левин, З. Коршун, Г. Мендельсон // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2013. – № 5. – С. 72-88.

76. Лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка [Текст] / О.Н. Минушкин [и др.] // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2013. – № 2. – С. 33-40.

77. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков [Текст] / А.Е. Личко. – Санкт-Петербург: Речь, 2010. – 256 с.

78. Лурия, Р.А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания [Текст] / Р.А. Лурия. – 4-е изд. – Москва: Медицина, 1977. – 112 с.

79. Львова, М.А. Клинико-патогенетические особенности хронического гастрита у больных с постхолецистэктомическими расстройствами: автореф. дис. ...

канд. мед. наук: 14.00.05 [Текст] / Львова Мария Александровна; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – Москва, 2008. – 17 с.

80. Лычкова, А.Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода [Текст] / А.Э. Лычкова // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2013. – № 6. – С. 52-59.

81. Маев, И.В. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных с первичным пролапсом митрального клапана [Текст] / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Е.Д. Вальцова // Клинич. медицина. – 2000. – № 1. – С. 22-26.

82. Маев, И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь XXI века? [Текст] / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, М.И. Щекина // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 10-14.

83. Майкова, Т.В. Особенности функционального состояния желчного пузыря, сфинктера Одди и моторно-эвакуаторной функции желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / Т.В. Майкова, Л.М. Мосийчук, А.П. Петишко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 1(51). – С. 31-35.

84. Мамченко, С.И. Морфологическая характеристика зоны пищеводно-желудочного перехода при изучении биопсий пищевода [Текст] / С.И. Мамченко, А.С. Тертычный // Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам: сб. тезисов XXXIX сессии ЦНИИГ. – Москва, 2013. – С. 36-37.

85. Мананников, И.В. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.47 [Текст] / Мананников Игорь Владимирович; [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии]. – Москва, 2005. – 28 с.

86. Маржатка, З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта [Текст] / З. Маржатка. – Бад Хомбург: международное медицинское агентство Normed Verlag, 1996. – 141 с.

87. Марилов, В.В. Психосоматозы: психосоматические заболевания желудочно-кишечного тракта: монография [Текст] / В.В. Марилов. – Москва: Миклош, 2010. – 154 с.

88. Мартынов, А.И. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами [Текст] / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова // Терапевт. архив. – 1996. – № 2. – С. 3-4.

89. Марушко, Ю.В. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей (обзор литературы) [Текст] / Ю.В. Марушко, И.Н. Гордиенко // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 167-171.

90. Мельник, С.М. Особенности течения фаринголарингеальной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [Текст] / С.М. Мельник, А.С. Лопатин, Е.Н. Латышева // Фарматека. – 2016. – № 10 (323). – С. 62-66.

91. Место урсодеоксихолевой кислоты в лечении дуоденогастрального рефлюкса у детей [Текст] / А.А. Нижевич [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2012. – № 12. – С. 12-16.

92. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: методические рекомендации [Текст] / Л.И. Вассерман [и др.]. – Москва: [б.и.], 1987. – 26 с.

93. Минушкин, О.Н. Изучение эпидемиологических особенностей эрозивной и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [Текст] / О.Н. Минушкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5 – С. 11.

94. Минушкин, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике [Текст] / О.Н. Минушкин // Медицинский совет. – 2010. – № 1-2. – С. 10-11.

95. Минушкин, О.Н. Поддерживающая терапия ГЭРБ: решенные, нерешенные, спорные вопросы [Текст] / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, О.Ю. Теплухина // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 7. – С. 24-27.

96. Мищук, В.Г. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудка по данным  $^{13}\text{C}$ -октанового дыхательного теста у больных гастроэзофагеальной реф-

люксной болезнью [Текст] / В.Г. Мищук, В.Б. Бойчук, В.Ю. Вышиванюк // Гастроэнтерология. – 2014. – № 3 (53). – С. 15-19.

97. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) [Текст] / Л.Б. Лазебник [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2009. – № 7. – С. 5-8.

98. Морозов, С.В. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, Т.В. Кукушкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2013. – Т. 22, № 2 – С. 14-21.

99. Морозов, С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: формы заболевания и особенности их лечения [Текст] / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 21-29.

100. Морфофункциональные особенности и микробиоценоз эзофагогастроудоденальной зоны у больных с постхолецистэктомическим синдромом [Текст] / Г.С. Джулай [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2011. – № 9. – С. 30-35.

101. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.А. Сторонова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 14-22.

102. Наумова, Л.А. Клинико-морфологические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка [Текст] / Л.А. Наумова, А.И. Пальцев, Я.Ю. Беляева // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 17-23.

103. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения) [Текст] / Л.Б. Лазебник [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 3-4. – С. 12-18.

104. Некоторые тенденции в состоянии здоровья подростков: роль дисплазии соединительной ткани в развитии хронической патологии / Е.П. Тимофеева [и др.] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием.

Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 49-56. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

105. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями [Текст] / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Врач. – 2006. - № 1. – С. 19-23.

106. Опыт применения психокорректирующих средств в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сочетанной с дисфункцией желчевыводящей системы [Текст] / Л.В. Демешкина [и др.] // Гастроэнтерология. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 17-22.

107. Осадчук, М.А. Эрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клиничко-эндоскопические, функциональные и иммуноморфологические аспекты прогнозирования и течения заболевания [Текст] / М.А. Осадчук, С.Н. Ниженко // Сеченовский вестник. – 2012. – № 4 (10) – С. 28-33.

108. Остапенко, В.А. Психовегетативные аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.А. Остапенко, И.А. Викторова, И.А. Гришечкина // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 110-114.

109. Острополец, С.С. Дисплазія сполучної тканини – захворювання або третій стан? [Текст] / С.С. Острополец // Тези VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті чл.-кор. НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сідельникова (1928–1997). – Київ, 2006. – С. 66.

110. Патогенетическое и клиничко-диагностическое значение двигательных дисфункций пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.С. Саблин [и др.] // Клинические и экспериментальные исследования. – 2005. – № 1 (6). – С. 110-113.

111. Патогенетические механизмы соединительнотканного ремоделирования при бронхолегочной дисплазии / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин, А.В. Почивалов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием.

Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 235-242. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

112. Пахомова, И.Г. Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов [Текст] / И.Г. Пахомова // РМЖ. – 2015. – № 21. – С. 1249-1252.

113. Пашинская, Н.Б. Структура и частота встречаемости различных синдромов соединительно-тканной дисплазии при соматической патологии у детей и подростков / Н.Б. Пашинская, А.Н. Демяненко, Г.П. Бычкова // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 37-40. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

114. Плотникова, О.В. Врачебная профессиональная консультация и экспертиза профессиональной пригодности подростков с дисплазией соединительной ткани / О.В. Плотникова, А.В. Готов // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 41-47. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

115. Подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом [Текст] / А.А. Самсонов [и др.] // Фарматека. – 2012. – № 10. – С. 10-15.

116. Поздникина, О.Ю. Роль дуоденогастрального рефлюкса в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / О.Ю. Поздникина, Т.М. Аленичева // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2014. – № 2. – С. 46.

117. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [Текст] / В.Ф. Приворотский [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 1-22.

118. Рефлюксы пищеварительного тракта и их хирургическая коррекция [Текст] / В.Л. Мартынов [и др.] // Альманах клинич. медицины. – 2007. – № 16. – С. 133-139.



119. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии [Текст] / М.А. Осадчук [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 2. – С. 30-36.

120. Роль дуоденогастрального рефлюктата в течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / М.М. Каримов [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2014. – № 2. – С. 46.

121. Роль фактора избыточного веса в развитии симптомов, осложнения и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / С.С. Кардашева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5. – Прил. № 36. – С. 10.

122. Рудой, А.С. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 [Текст] / Рудой Андрей Семенович; [Место защиты: ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия»]. – Санкт-Петербург, 2010. – 49 с.

123. Рутгайзер, Я.М. Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике [Текст] / Я.М. Рутгайзер, А.Г. Михайлов // Клинич. медицина. – 1999. – № 3. – С. 35-38.

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

125. Селиванова, Г.Б. Эффективная кислотосупрессия как основа терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] // Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина // Лечебное дело. – 2016. – № 1. – С. 19-25.

126. Серкова, В.К. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у больных с пролабированием митрального клапана [Текст] / В.К. Серкова, Н.Ю. Осовская // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 77-80.

127. Симбионтное пищеварение человека. Физиология. Клиника, диагностика и лечение его нарушений [Текст] / В.В. Чернин [и др.]. – Тверь: Триада, 2013. – 232 с.

128. Симаненков, В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта [Текст] / В.И. Симаненков. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. – 335 с.

129. Симаненков, В.И. «Ответственное самолечение» пациентов с изжогой [Текст] / В.И. Симаненков, С.В. Тихонов // Фарматека. – 2014. – № 10 (283). – С. 35-41.

130. Смирнова, Г.О. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: пособие для врачей [Текст] / Г.О. Смирнова, С.В. Силуянов. – Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 20 с.

131. Состояние системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом (экспериментальное исследование) [Текст] / Г.Ф. Жигаев [и др.] // Сибирский медицинский журн. – 2010. – № 2. – С. 72-75.

132. Спицына, Е.М. Полиморфизм клинических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста [Текст] / Е.М. Спицына, Т.В. Токарева // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 2. – С. 55.

133. Старостин, Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска [Текст] / Б.Д. Старостин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – № 1-2. – С. 2-14.

134. Таболин, В.А. Справочник неонатолога [Текст] / В.А. Таболин, Н.П. Шабалов. – Ленинград: Медицина. – 1984. – 320 с.

135. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния [Текст] / В.А. Доскин [и др.] // Вопросы психологии. – 1973. – № 6. – С. 141-145.

136. Тихонов, С.В. Личностные особенности и качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.В. Тихонов, В.А. Лаврова // Профилактическая и клинич. медицина. – 2011. – № 3 (40). – С. 262-266.

137. Тихонов, С.В. Предикторы низкой приверженности лечению у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Текст] / С.В. Тихонов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 79-81.

138. Тополянский, В.Д. Психосоматические расстройства [Текст] / В.Д. Тополянский, М.В. Струковская. – Москва: Медицина, 1986. – 384 с.

139. Трансназальная эзофагогастродуоденоскопия и система интеллектуального цветового выделения патологии слизистой оболочки в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.А. Стародубцев [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2010. – № 10. – С. 55-58.

140. Трофимов, В.И. Психосоматические аспекты лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Текст] / В.И. Трофимов, Ю.Н. Безруков // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 55-61.

141. Трофимов, В.М. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [Текст] / В.М. Трофимов // Хирургические болезни пищевода и кардии: рук. для врачей / под ред. П.Н. Зубарева, В.М. Трофимова. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. – С. 59-77.

142. Трухманов, А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, течение, прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 [Текст] / Трухманов Александр Сергеевич; [Место защиты: Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны РФ]. – Москва, 2008. – 41 с.

143. Тумасова, И.Н. Особенности течения рефлюкс-эзофагитов при наблюдении и лечении в амбулаторно-поликлинической практике: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 [Текст] / Тумасова Ирина Николаевна; [Место защиты: ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»]. – Ростов-на-Дону, 2011. – 160 с.

144. Успенский, Ю.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением [Текст] / Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква, Н.В. Барышникова // Поликлиника. – 2015. – № 1. – С. 14-16.

145. Ушкалова, Е.А. Фармакотерапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и качество жизни пациентов [Текст] / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2016. – № 6 (279). – С. 23-29.

146. Федоров, Е.Д. Стандарты эндоскопической диагностики ГЭРБ в России [Текст] / Е.Д. Федоров // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. Специальный выпуск. – 2004. – № 5. – С. 22-29.

147. Фирсова, Л.Д. Особенности эмоциональной сферы больных в период обострения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [Текст] / Л.Д. Фирсова // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 34-36.

148. Хоменко, О.В. Частота пищеводных и внепищеводных проявлений у больных с ГЭРБ [Текст] / О.В. Хоменко, В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 2-3. – С. 123.

149. Хоха, Р.Н. Признаки дисплазий соединительной ткани у детей школьного возраста / Р.Н. Хоха // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 56-61. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

150. Чернин, В.В. Хронический гастрит [Текст] / В.В. Чернин. – Тверь: Триада, 2006. – 250 с.

151. Черноусов, А.Ф. Хирургия пищевода: монография [Текст] / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Ф.С. Курбанов. – Москва: Медицина, 2000. – 350 с.

152. Черноусов, Ф.А. Результаты фундопликаций при лечении рефлюкс-эзофагита (обзор литературы) [Текст] / Ф.А. Черноусов, А.Л. Шестаков, Л.К. Егорова // Вестник хирургической гастроэнтерол. – 2009. – № 4. – С. 64-69.

153. Чижова, О.Ю. Нарушения сна в клинике внутренних болезней [Текст] / О.Ю. Чижова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 53. – С.44-49.

154. Шиляев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых [Текст] / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопр. современной педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61-67.

155. Шихнабиева, М.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц подросткового возраста: распространенность и клинико-эндоскопические особенности / М.Д. Шихнабиева // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Электронный ресурс]: Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Вып. 3 / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. – Москва; Тверь; Санкт-Петербург, 2013. – С. 159-164. – 1 электрон. опт. диск (CD-R).

156. Шишко, В.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития (обзор литературы, часть I) [Текст] / В.И. Шишко, Ю.Я. Петрулевич // Журн. Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (19). – С. 19-25.

157. Щербаков, П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: роль эндоскопии [Текст] / П.Л. Щербаков, А.Н. Заблодский // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. – 2014. – № 1. – С. 66-73.

158. Эндоскопия органов брюшной полости [Текст] / В.С. Савельев [и др.]. – Москва: Медицина. 1977. – 246 с.

159. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней [Текст] / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журн. – 2011. – Т. 26, № 2-3. – С. 9-12.

160. Acid challenge to the esophageal mucosa, effects on local nitric oxide formation and its relation to epithelial functions [Text] / M. Bove [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – № 50 (4). – P. 640-648.

161. Analysis of clinical predictors of resolution of sleep disturbance related to frequent nighttime heartburn and acid regurgitation symptoms in individuals taking esomeprazole 20 mg or placebo [Text] / D.A. Johnson [et al.] // Clin. Drug. Invest. – 2016. – № 36 (7). – P. 531-538.

162. Asanuma, K. Gender difference in gastroesophageal reflux disease [Text] / K. Asanuma, K. Iijima, T. Shimosegawa // *World J. Gastroent.* – 2016. – № 22 (5). – P. 1800-1810.

163. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes [Text] / K.B. Dunbar [et al.] // *JAMA.* – 2016. – № 315 (19). – P. 2104-2112.

164. Becher, A. Systematic review: Ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis [Text] / A. Becher, J. Dent // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2011. – № 33 (4). – P. 442-454.

165. Bhavsar, H. Gastro-oesophageal reflux in infancy [Text] / H. Bhavsar, M. Cullen, R.M. Beattie // *Paediatrics and Child Health.* – 2011. – № 21 (9). – P. 394-400.

166. Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus and in reflux disease [Text] / B. Pfaffenbach [et al.] // *Z. Gastroenterol.* – 2000. – № 38 (7). – P. 565-570.

167. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia [Text] / M.F. Dixon [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vd. 51. – P. 351-355.

168. Bredenoord, A.J. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage [Text] / A.J. Bredenoord, G.J.M. Hemmink, A.J.P.M. Smout // *Neurogastroenterology and Motility.* – 2009. – № 21 (8). – P. 807-812.

169. Cardiac mucosa at the gastroesophageal junction: an Eastern perspective [Text] / A. Kim [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – № 21 (30). – P. 9126-9133.

170. Cell proliferation of squamous epithelium in gastro-oesophageal reflux disease: Correlations with clinical, endoscopic and morphological data [Text] / L. Mastracci [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2007. – № 25 (5). – P. 637-645.

171. Characteristics of oesophageal bolus transport in patients with mild oesophagitis [Text] / G.R. Domingues [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – № 17 (3). – P. 323-332.

172. Chua, Y.C. Perception of gastro-esophageal reflux [Text] / Y.C. Chua, Q. Aziz // *Best. Pract. Res. Clin. Gasroenterol.* – 2010. – № 6. – P. 883-891.

173. Cole, W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression [Text] / W.G. Cole // *Prog. Nucleic Acid Mol. Biol.* – 1994. – № 47. – P. 29-80.

174. Conklin, J.L. Evaluation of esophageal motor function with high-resolution manometry [Text] / J.L. Conklin // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2013. – № 19 (3). – P. 281-294.

175. Consultation rates and characteristics of gastro-oesophageal reflux disease in primary care: a European observational study [Text] / J.P. Gisbert [et al.] // *European Journal of General Practice.* – 2009. – № 15 (3). – P. 154-160.

176. Cram, M. Hiatus hernia and gastro-oesophageal reflux disease [Text] / M. Cram, J. De Caestecker // *Medicine.* – 2011. – № 39 (3). – P. 132-136.

177. Crookes, P.F. Physiology of reflux disease: role of the lower esophageal sphincter [Text] / P.F. Crookes // *Surg. Endosc.* – 2006. – Vd. 20. – Suppl. 2. – P. 462-466.

178. DeMeester, S.R. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the oesophagus: fifty years of controversy [Text] / S.R. DeMeester, T.R. DeMeester // *Ann. Surg.* – 2000. – Vd. 231. – P. 303-321.

179. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the General Workshop Report [Text] / J. Dent, J. Brun, A.M. Fendrick // *Gut.* – 1999. – Vd. 44. – Suppl. 2. – P. 1-16.

180. Dent, J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review [Text] / J. Dent, H.B. El-Serag, M.-A. Wallander // *Gut.* – 2005. – Vd. 54. – P. 710-717.

181. Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of esophageal cancer [Text] / M. Hemmatzadeh [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – Vd. 82. – P. 509-519.

182. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease [Text] / R. Caviglia [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2007. – № 25 (5). – P. 629-636.

183. Does gastro-oesophageal reflux disease progress? [Text] / M. Fullard [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – № 24 (1). – P. 33-45.
184. Ducrotte, P. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux [Text] / P. Ducrotte, U. Chaput // *Hepato-Gastroenterologie*. – 2005. – № 2 (4). – P. 362-369.
185. Eherer, A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches [Text] / A. Eherer // *Dig. Dis.* – 2014. – № 32 (1-2). – P. 149-151.
186. Erosive oesophagitis with particular reference to Asians: Authors' reply [Text] / P. Sharma [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – № 34 (7). – P. 823.
187. Fein, M. Importance of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease [Text] / M. Fein, J. Maroske, K.-H. Fuchs // *British Journal of Surgery*. – 2006. – № 93 (12). – P. 1475-1482.
188. Frazzoni, M. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease [Text] / M. Frazzoni, E. De Micheli, V. Savarino // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2003. – № 18 (11-12). – P. 1091-1098.
189. Gastroesophageal reflux and sleep events in obstructive sleep apnea [Text] / Y.X. Yang [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – № 25 (9). – P. 1017-1023.
190. Gastroesophageal reflux disease: cross-sectional study demonstrating rising prevalence in a Chinese population [Text] / V.P. Tan [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – № 50 (1). – P. 1-7.
191. Gladman, L.M. Abdominal malignancy masquerading as gastro-oesophageal reflux [Text] / L.M. Gladman, D.A. Gorard // *International Journal of Clinical Practice*. – 2006. – № 60 (6). – P. 742-743.
192. Goh, K.-L. Erosive oesophagitis with particular reference to Asians [Text] / K.-L. Goh, S. Mahadeva, S.-H. Ho // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – № 34 (7). – P. 821-822.
193. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue [Text] / R. Grahame // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. – 2000. – № 14. – P. 345-361.



194. Grossi, E. Non-linear associations between laryngo-pharyngeal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: clues from artificial intelligence analysis [Text] / E. Grossi // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2006. – № 26 (5). – P. 293-298.

195. Hakim, A. Joint hypermobility [Text] / A. Hakim, R. Grahame // *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. – 2003. – № 6. – P. 989-1004.

196. Heine, R.G. Management of gastro-oesophageal reflux disease in childhood [Text] / R.G. Heine // *Paediatrics and Child Health*. – 2008. – № 18 (10). – P. 448-452.

197. Heartburn and regurgitation have different impacts on the life quality of patients with gastroesophageal reflux disease [Text] / S.W. Lee [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – № 20 (34). – P. 12277-12282.

198. Herregods, T.V. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era [Text] / T.V. Herregods, A.J. Bredenoord, A.J. Smout // *Neurogastroenterol. Motil*. – 2015. – № 27 (9). – P. 1202-1213.

199. Hiatal hernias: a review of the pathophysiologic theories and implication for research [Text] / C. Weber [et al.] // *Surg. Endosc*. – 2011. – № 25 (10). – P. 3149-3153.

200. Hopper, A.D. Improving the diagnosis and management of GORD in adults [Text] / A.D. Hopper // *Practitioner*. – 2015. – № 259 (1781). – P. 27-32.

201. Hunt, R.H. The risks of oesophageal acid exposure – from minimal mucosal changes to malignancy [Text] / R.H. Hunt // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Symposium Series*. – 2007. – № 3 (1). – P. 15-22.

202. Impact of the composition of gastric reflux bile acids on Barrett's oesophagus [Text] / Y. Takahashi [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2011. – № 43 (9). – P. 692-697.

203. Incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD), active component, U.S. Armed Forces, 2005-2014 [Text] / D.O. Danielle [et al.] // *MSMR*. – 2015. – № 22 (7). – P. 14-17.

204. Irwin, R. Chronic cough due to gastro-oesophageal reflux disease. Evidence-based clinical practice guidelines [Text] / R. Irwin // *Chest*. – 2006. – Vd. 129. – P. 80-94.

205. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder [Text] / H. Adib [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005. – № 44 (6). – P. 703-704.

206. Kahrilas, P.J. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed [Text] / P.J. Kahrilas, L. Keefer, J.E. Pandolfino // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – № 27 (9). – P. 1195-2001.

207. Kim, Y.S. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease [Text] / Y.S. Kim, N. Kim, G.H. Kim // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2016. – № 22 (4). – P. 575-578.

208. Kinoshita, Y. Treatment for gastro-oesophageal reflux disease – lifestyle advice and medication [Text] / Y. Kinoshita // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2004. – № 20 (8). – P. 19-23.

209. Kovacs, Z. Psychological factors, quality of life and gastrointestinal symptoms in patient with erosive and non-erosive reflux disorder [Text] / Z. Kovacs // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2007. – № 37. – P. 139-150.

210. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease [Text] / E. Ness-Jensen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – № 14 (2). – P. 175-182.

211. Loeys, B.L. Genetic Fibrillinopathies: new insights in molecular diagnosis and clinical management [Text] / B.L. Loeys, D.M. Matthys, A.M. De Paepe // *Acta Clinica Belgica*. – 2002. – № 58 (1). – P. 233-341.

212. Lundell, L. Borderline indications and selection of gastroesophageal reflux disease patients: «Is surgery better than medical therapy?» [Text] / L. Lundell // *Dig. Dis.* – 2014. – № 32 (1-2). – P. 152-155.

213. Malfertheiner, P. Clinical manifestations and complications of gastro-oesophageal reflux disease (GERD) [Text] / P. Malfertheiner, B. Hallerbäck // *International Journal of Clinical Practice*. – 2005. – № 59 (3). – P. 346-355.

214. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maacsticht IV: Florence Consensus Report [Text] / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vd. 61. – P. 646-664.

215. Maradey-Romero, C. Treatment of esophageal motility disorders based on Chicago classification [Text] / C. Maradey-Romero, S. Gabbard, R. Fass // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2014. – № 12 (4). – P. 441-455.

216. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus [Text] / T. Thomas [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2007. – № 26 (11-12). – P. 1465-1477.

217. Mittal, R.K. Regulation and dysregulation of esophageal peristalsis by the integrated function of circular and longitudinal muscle layers in health and disease [Text] / R.K. Mittal // *Am. J. Gastrointes. Liver. Physiol.* – 2016. – № 311 (3). – P. 431-443.

218. Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: A global evidence-based concensus [Text] / N. Vakil [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vd. 101. – P. 1900-1920.

219. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus [Text] / G.H. Koek [et al.] // *Gut.* – 2008. – № 57 (8). – P. 1056-1064.

220. Nandurkar, S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastrosopy [Text] / S. Nandurkar // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – № 45 (2). – P. 217-224.

221. Obesity and weight gain as risk factors for erosive oesophagitis in men [Text] / S.Y. Nam [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2009. – № 29 (9). – P. 959-966.

222. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux: a multivariate population-level analysis [Text] / S. Gilani [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2016. – № 154 (2). – P. 390-395.

223. Oesophageal and gastric bile exposure after gastroduodenal surgery with Henley's interposition or a Roux-en-Y loop [Text] / J.-Y. Mabrut [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2004. – № 91 (5). – P. 580-585.

224. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities in parallel with severity of gastro-oesophageal reflux disease [Text] / E. Savarino [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – № 34 (4). – P. 476-486.

225. Oh, J.H. Gastroesophageal reflux disease: recent advances and its association with sleep [Text] / J.H. Oh // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2016. – № 1380 (1). – P. 195-203.

226. O'Hara, J. The aetiology of chronic cough: A review of current theories for the otorhinolaryngologist [Text] / J. O'Hara, N.S. Jones // *Journal of Laryngology and Otology*. – 2005. – № 119 (7). – P. 507-514.

227. Orlando, R.S. Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus [Text] / R.S. Orlando // *Am. J. Med.* – 2000. – № 108 (4). – Suppl. 1. – P. 104-108.

228. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease [Text] / E. Savarino [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2011. – № 43 (12). – P. 940-945.

229. Palmer, K. Indication for anti-reflux surgery and endoscopic anti-reflux procedures [Text] / K. Palmer // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2004. – № 20 (8). – P. 32-35.

230. Pandolfino, J.E. Smoking and gastroesophageal reflux disease [Text] / J.E. Pandolfino, P.J. Kahrilas // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – № 12 (8). – P. 837-842.

231. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: The effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment [Text] / K.D. Bardhan [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2005. – № 37 (1). – P. 10-22.

232. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risks for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma [Text] / S. Wani [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – № 9 (3). – P. 220-227.

233. Patti, M.G. An evidence-based approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease [Text] / M.G. Patti // *JAMA Surg.* – 2016. – № 151 (1). – P. 73-78.

234. Pehl, C. White wine and beer induce gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease [Text] / C. Pehl, B. Wendl, A. Pfeiffer // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – № 23 (11). – P. 1581-1586.

235. Pellicano, R. The epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease [Text] / R. Pellicano, M. Astegiano, M. Rizzetto // *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. – 2003. – № 49 (4). – P. 231-234.

236. Penagini, R. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility [Text] / R. Penagini, I. Bravi // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. – 2010. – № 24 (6). – P. 831-845.

237. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) [Text] / J. Singh [et al.] // *Amer. J. Cardiology*. – 1999. – № 83 (6). – P. 897-900.

238. Prevalence and spectrum of gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma [Text] / S. Rameschandra [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – № 9 (10). – P. 11-14.

239. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and its risk factors in a community-based population in southern India [Text] / H.Y. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – № 15. – P. 16-36.

240. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastroesophageal reflux in chronic gastro-oesophageal reflux disease [Text] / A. Brilliantino [et al.] // *European J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – № 20 (12). – P. 1136-1143.

241. Prospective evaluation on duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy [Text] / S. Kunsch [et al.] // *Digestion*. – 2012. – № 86 (4). – P. 315-322.

242. Richter, J.E. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile [Text] / J.E. Richter // *Am. J. Med. Sci.* – 2009. – № 338 (2). – P. 89-95.

243. Risk factors for Barrett's esophagus: a scoping review [Text] / C.J. Ireland [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2016. – № 27 (3). – P. 301-323.

244. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patient with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Sikkema [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – № 8 (3). – P. 235-244.

245. Risk of psychiatric disorders following gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based cohort study [Text] / Z.H. You [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2015. – № 26 (7). – P. 534-539.

246. Roberts, N.B. Human pepsins – their multiplicity, function and role in reflux disease [Text] / N.B. Roberts // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2006. – Vd. 24. – Suppl. 2. – P. 2-9.

247. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders [Text] / D.A. Drossman [et al.] // Gut. – 2009. – № 42 (2). – P. 1-81.

248. Sarosiek, J. Does the healing of the esophageal mucosa improve the function on the esophageal submucosal and salivary glands [Text] / J. Sarosiek // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2016. – № 1380 (1). – P. 155-161.

249. Soll, A.H. Gastroesophageal reflux practical management of a common, challenging disorder [Text] / A.H. Soll, R. Fass // Clin. Cornerstone. – 1999. – № 1 (5). – P. 1-17.

250. Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid and duodenogastroesophageal reflux [Text] / L.S. Xiong [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 23 (2). – P. 290-295.

251. Talley, N.J. Review article: Gastro-oesophageal reflux disease – how wide is its span? [Text] / N.J. Talley // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2004. – № 20 (5). – P. 27-37.

252. Talwar, V. Hiatus hernia and gastro-oesophageal reflux disease [Text] / V. Talwar, J. de Caestecker // Medicine. – 2007. – № 35 (4). – P. 194-198.

253. The association of body mass index with Barrett's oesophagus [Text] / D.J. Stein [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2005. – Vd. 22. – P. 1005-1011.

254. The effects of antireflux treatment on the frequency of awakenings from sleep in patients with gastroesophageal reflux disease [Text] / L.K. Iha [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – № 27 (2). – P. 237-245.

255. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups [Text] / M. Shapiro [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2006. – № 23 (2). – P. 321-329.

256. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis [Text] / F. Yousef [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – № 168 (3). – P. 237-249.

257. The mutagenic potential of duodeno-esophageal reflux [Text] / J. Theisen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2005. – № 24 (1). – P. 63-68.

258. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations [Text] / D.O. Castell [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2004. – № 20 (9). – P. 14-25.

259. The role of the acid pocket in gastroesophageal reflux disease [Text] / D.R. Mitchell [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2016. – № 50 (2). – P. 111-119.

260. The role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease [Text] / C. Gordon [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2004. – № 20 (7). – P. 719-732.

261. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization [Text] // *Soc. Sci. Med.* – 1995. – Vd. 41. – P. 1403-1409.

262. Van Herwaarden, M.A. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease [Text] / M.A. Van Herwaarden, M. Samsom, A.J.P.M. Smout // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2004. – № 16 (9). – P. 831-835.

263. Vitamin D, calcium and dairy intake, and risk of oesophageal adenocarcinoma and its precursor conditions [Text] / H.G. Mulholland [et al.] // *British Journal of Nutrition.* – 2011. – № 106 (5). – P. 732-741.