

## Расстройства пищевода у больных синдромом раздраженного кишечника

Ю.Н. Морозова, А.П. Погромов, М.Г. Мнацакян, О.В. Ташян, К.Ю. Колосова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить весь спектр пищеводных расстройств у больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) с применением высокотехнологичных методов исследования.

**Материалы и методы.** В исследование включены 102 пациента (из них 47 мужчин, средний возраст  $40,8 \pm 12,2$  года) с диагнозом СРК и расстройствами пищевода в виде изжоги (иногда с отрыжкой), кома в горле и боли в грудной клетке некардиального генеза. Всем выполнено рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, эзофагогастроуденоскопия (при наличии показаний – с биопсией), суточная рН-импедансометрия,  $^{13}\text{C}$ -УДТ на *H. pylori*. Расстройства пищевода оценивались по Римским критериям IV.

**Результаты.** У 21 больного СРК (20,6%) диагностирована эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ), при этом у 7 пациентов в данной группе отмечен перекрест ЭРБ с функциональными расстройствами пищевода (ФРП). Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) диагностирована у 27 (26,5%) больных. У 54 (52,9%) пациентов патологии пищевода не выявлено, у них диагностированы ФРП. Статистически значимой разницы в распространенности пищеводных расстройств у больных СРК в зависимости от пола и возраста, а также варианта клинического течения СРК не выявлено.

**Заключение.** У больных СРК коморбидные расстройства пищевода имеют разноплановый характер и представлены органической патологией, функциональными расстройствами и перекрестом между ними. Оценить коморбидные расстройства пищевода у больных СРК невозможно без применения таких методов, как суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода.

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, функциональные расстройства пищевода, суточная рН-импедансометрия.

*Для цитирования:* Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Мнацакян М.Г. и др. Расстройства пищевода у больных синдромом раздраженного кишечника. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 19–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000483

## Esophageal disorders in patients with irritable bowel syndrome

Yu.N. Morozova, A.P. Pogromov, M.G. Mnatsakanyan, O.V. Tashchyan, K.Yu. Kolosova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To study the whole range of esophageal disorders in patients with irritable bowel syndrome (IBS) using high-tech methods.

**Materials and methods.** 102 IBS patients (47 males, mean age 40.8, diagnosis of IBS was established according to Rome III criteria) with esophageal symptoms (heartburn, belching, globus sensation and noncardiac chest pain) were examined in gastroenterology department. All patients underwent endoscopy, with biopsies if required, X-ray examination of upper gastrointestinal tract; 24-hour pH-impedance monitoring;  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. Evaluation of esophageal symptoms was carried out on the basis of Rome IV criteria.

**Results.** 21 (20.6%) individuals had esophagitis (ERD). According to 24-hour pH-monitoring data, 7 of them had overlap between GERD and functional esophageal disorders (FED). 27 (26.5%) individuals had nonerosive reflux disease (NERD). In 54 (52.9%) individuals endoscopy and pH-impedance monitoring data did not differ from normal, suggesting this group as group of patients with FED. There was no significant difference for age, sex and IBS subtypes in GERD, NERD and FED groups.

**Conclusion.** Comorbid esophageal disorders in patients with IBS are different and represented by organic diseases, FED and overlap between them. Methods such as 24-h pH-impedance measurement and esophageal manometry should be used to assess comorbid esophageal disorders in IBS patients.

*Keywords:* irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, nonerosive reflux disease, functional esophageal disorders, 24-h pH-impedance measurement.

*For citation:* Morozova Yu.N., Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G., et al. Esophageal disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 19–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000483

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь  
СРК – синдром раздраженного кишечника  
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диарей  
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

СРК-СМ – синдром раздраженного кишечника смешанного типа  
ФРП – функциональные расстройства пищевода  
ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь  
SAP – индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов

### Введение

В настоящее время в практике врача-гастроэнтеролога синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым частым функциональным расстройством. Его частота в популяции составляет 10–20%, а в специализированном стационаре – до 25–45% [1–4]. В некоторых исследованиях [5, 6]

показано, что зачастую у пациента может наблюдаться пересечение (ассоциация) симптомов разных функциональных заболеваний [7]. В этих случаях говорят о коморбидных симптомах. За коморбидными пищеводными симптомами у больных СРК могут стоять различные коморбидные пищеводные расстройства [8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что частота встречаемости пищеводных

расстройств у больных СРК разными исследователями оценивается неоднозначно. Так, исходя из публикаций разных авторов, они встречаются в 15–80% случаев [9–12]. По результатам популяционного исследования S.Y. Lee и соавт., сочетание СРК и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) отмечалось в 21% случаев [13]. По данным другого исследования, 36% пациентов с ГЭРБ имели симптомы СРК [14]. В исследовании N. de Bortoli и соавт. (2016) отмечена ассоциация СРК с функциональной изжогой в 77% случаев, а с ГЭРБ и гиперчувствительным пищеводом (так называемой изжогой, связанной с рефлюксами) – в 33% случаев [9].

Традиционно диагностика сочетания функциональных расстройств пищевода и кишечника основывалась на данных рентгенологического и эндоскопического методов. Однако современные исследования показали важность использования у этой группы больных суточной комбинированной рН-импедансометрии. Так, многими авторами отмечены несомненные преимущества этого метода в диагностике пищеводных расстройств по сравнению с рН-метрией [12, 15, 16]. К сожалению, работы, предметно посвященные этой теме, крайне малочисленны и полученные в них сведения довольно противоречивы [17, 18], что свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

**Целью** нашей работы стало изучение всего спектра коморбидных расстройств пищевода у больных СРК с использованием высокотехнологичных методов исследования.

## Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента (из них 47 мужчин, средний возраст – 40,8±12,2 года) с установленным диагнозом СРК (по Римским критериям III пересмотра) и наличием расстройств пищевода в виде изжоги (иногда с отрыжкой), кома в горле и боли в грудной клетке некардиального генеза.

Клинические варианты течения СРК у пациентов представлены в **таблице**.

Всем пациентам выполнялось рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, эзофагогастродуоденоскопия (при наличии показаний – с биопсией), суточная рН-импедансометрия, <sup>13</sup>C-УДТ на *H. pylori*.

Критерии не включения пациентов в исследование: органические заболевания пищевода (кроме ГЭРБ), включая все виды эзофагитов; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, рак желудка; тяжелые сопутствующие заболевания; состояния, препятствующие установке назогастрального зонда (образования носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы), а также психические расстройства и недееспособность; беременность, кормление грудью.

Расстройства пищевода оценивались по Римским критериям IV пересмотра (2016).

**Статистическая обработка.** Для определения значимости различий в распределении признака в группах использовались хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) и точный критерий

### Сведения об авторах:

Погромов Александр Павлович – д.м.н., проф., ассистент каф. госпитальной терапии № 1 лечебного факультета

Мнацаканян Марина Генриковна – д.м.н., врач-гастроэнтеролог, зав. отделением гастроэнтерологии УКБ № 1

Тацян Ольга Валерьевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии УКБ № 1

Колосова Ксения Юрьевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии УКБ № 1

## Клинические варианты течения СРК по Римским критериям III пересмотра (2006)

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

*Примечание.* СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-З – СРК с преобладанием запоров, СРК-СМ – СРК смешанного типа.

Фишера, результат считался статистически значимым при  $p < 0,05$ . Для сравнения между собой суммы рангов в двух группах использовался критерий Манна–Уитни (U), а в трех группах – ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (H). Для оценки статистической значимости различий признаков в разных группах проводился однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Показатели вероятности случайного различия между группами вычислены с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнений.

## Результаты

**Эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ).** У 21 пациента с СРК (20,6%) выявлен эзофагит 1–3-й степени по Савари–Миллеру, т. е. диагностирована ЭРБ.

При проведении этим пациентам суточной рН-импедансометрии у 7 отмечен нормальный коэффициент DeMeester (при отсутствии терапии ингибиторами протонной помпы), а также существенное преобладание слабокислых и слабощелочных рефлюксов над кислыми.

Несоответствие клинической картины данным рН-импедансометрии (изжога возникала у них при низких значениях показателя DeMeester) позволило диагностировать у 7 больных перекрест ЭРБ с функциональными расстройствами пищевода (ФРП).

Для определения характера ФРП у этих больных рассчитывался индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюксов (SAP) для всей группы ЭРБ. На основании этого индекса перекрест ЭРБ с гиперчувствительностью к рефлюксам выявлен у трех больных, а перекрест ЭРБ с функциональной изжогой – у четырех.

**Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ).** У 81 пациента при эзофагогастродуоденоскопии патологии не выявлено. Однако при проведении суточной рН-импедансометрии у 19 больных получены данные о большом количестве рефлюксов и повышенном уровне экспозиции кислоты в пищеводе. Это позволило диагностировать у этой группы больных эндоскопически негативную форму ГЭРБ – НЭРБ.

У 62 больных по данным проведенного комплексного обследования патологии не выявлено. Можно было предположить у них наличие ФРП, однако при расчете SAP он оказался положительным у 22 больных (у 14 с изжогой, троих – с комом в горле и у пяти с болью в грудной клетке). В соответствии с Римскими критериями IV, у трех больных с комом в горле и пяти больных с болью в грудной клетке

### Контактная информация:

Морозова Юлия Николаевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог УКБ № 1, ассистент каф. госпитальной терапии № 1 лечебного факультета; e-mail: info@breathtest.ru

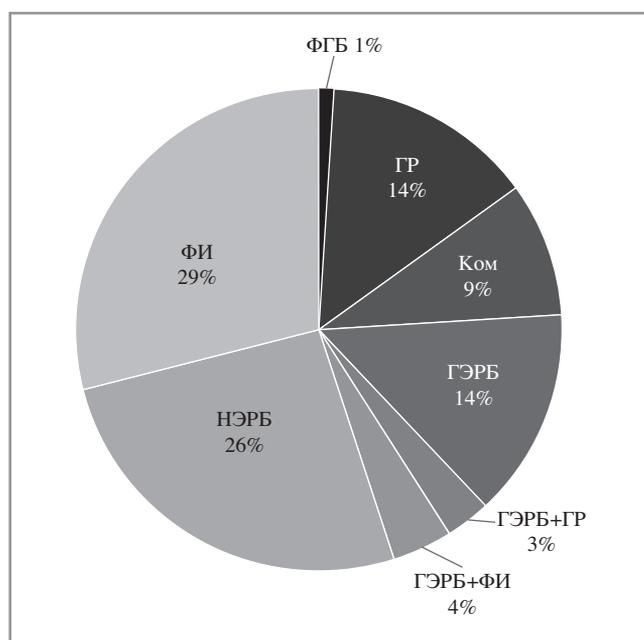
диагностирована НЭРБ, а у 14 больных с изжогой диагностировано такое ФРП, как гиперчувствительность к рефлюксам.

**ФРП.** У 54 (52,9%) пациентов с СРК не выявлено органической патологии пищевода, в связи с чем им установлен диагноз ФРП. Для подтверждения диагноза всем выполнена манометрия пищевода, которая не выявила больших расстройств моторики. Также тщательно исключена патология ЛОР-органов, щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы.

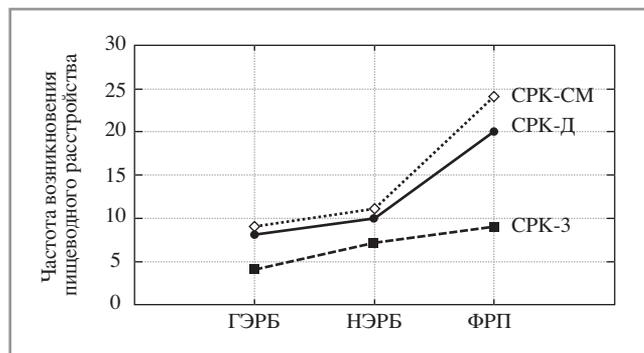
При расчете SAP у 14 пациентов он оказался положительным и у 40 – отрицательным.

У 14 больных с изжогой и положительным SAP диагностировано такое ФРП, как гиперчувствительность к рефлюксам.

У пациентов с отрицательным SAP диагноз устанавливался на основании ведущего симптома: у 30 больных с изжогой диагностирована функциональная изжога, у 9 больных с комом в горле установлено такое функциональное расстройство пищевода, как «ком», а у одного больного с некардиальной болью в грудной клетке диагностирована функциональная боль в грудной клетке.



**Рис. 1.** Коморбидные расстройства пищевода у больных СРК. ФИ – функциональная изжога, ГР – гиперчувствительность к рефлюксам, Ком – ком в горле, ФГБ – функциональная грудная боль.



**Рис. 2.** Пищеводные расстройства в зависимости от типа клинического течения СРК.

Итак, в результате проведенного комплексного обследования, включающего суточную рН-импедансометрию и манометрию пищевода, выявлено, что коморбидные расстройства пищевода у больных СРК представлены: ГЭРБ – в 20,6% случаев (при этом в 7% отмечается ее перекрест с гиперчувствительностью к рефлюксам и функциональной изжогой), НЭРБ – в 26,5%, ФРП – в 52,9% (при этом в 29,4% случаев они представлены функциональной изжогой, в 13,7% – гиперчувствительностью к рефлюксам, в 8,8% – комом в горле и в 0,98% – функциональной грудной болью; **рис. 1**).

**Анализ расстройств пищевода в зависимости от пола и возраста.** Изучены гендерные различия в распространенности пищеводных расстройств у больных СРК. В исследование включены 55 (53,9%) женщин и 47 (46,1%) мужчин, при этом ГЭРБ отмечена у 9 (42,9%) женщин и 12 (57,1%) мужчин, НЭРБ – соответственно у 13 (48,1%) женщин и 14 (51,9%) мужчин, а ФРП – у 33 (61,1%) женщин и 21 мужчины (38,9%). Значимость различий между всеми группами, рассчитанная по хи-квадрату Пирсона, оказалась статистически не значимой ( $\chi^2(2)=2,53$ , чему соответствует  $p=0,282$ ).

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

**Распространенность пищеводных расстройств у пациентов с разными вариантами клинического течения СРК.** Проведен анализ распространенности расстройств пищевода у больных СРК в зависимости от варианта его клинического течения. Так, ГЭРБ выявлена у 8 (7,9%) больных СРК-Д, у 4 (3,9%) – СРК-З и 9 (8,8%) – СРК-СМ. НЭРБ отмечалась у 9 (8,8%) больных СРК-Д, у 7 (6,9%) – СРК-З и у 11 (10,8%) – СРК-СМ. ФРП выявлены у 21 (20,6%) пациента с СРК-Д, у 9 (8,8%) – с СРК-З и у 24 (23,5%) – с СРК-СМ.

На **рис. 2** представлена частота возникновения пищеводных расстройств в зависимости от типа клинического течения СРК.

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

Таким образом, наличие коморбидных пищеводных симптомов не зависит от варианта клинического течения СРК.

## Обсуждение

В соответствии с поставленной целью изучены пищеводные расстройства у больных СРК в возрасте от 18 до 55 лет. С 2012 по 2017 г. в отделении гастроэнтерологии № 1 УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» обследовано 544 больных СРК. У 102 из них отмечались пищеводные симптомы, что составило 18,75%.

В ходе изучения пищеводных расстройств у больных СРК выявлены некоторые их клинические особенности.

Так, ГЭРБ выявлена у 20,6% больных СРК с пищеводными симптомами, а в 33,3% случаев она сочеталась с ФРП (гиперчувствительностью к рефлюксам и функциональной изжогой).

НЭРБ диагностирована у 26,5% больных СРК и расстройствами пищевода. Отмечено, что НЭРБ при СРК может проявляться не только изжогой, но и комом в горле или болью в грудной клетке некардиального генеза.

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

Предпринята попытка проанализировать влияние гендерных различий на распространенность пищеводных расстройств у больных СРК. По данным литературы, в европейской популяции СРК чаще встречается у женщин, чем у мужчин [19, 20]. К сожалению, работ по оценке распространенности пищеводных расстройств у мужчин и женщин с СРК нам встретить не удалось. Мы получили данные об отсутствии гендерных различий в распространенности расстройств пищевода у больных СРК, так как значимость различий между всеми группами, рассчитанная по хи-квадрату Пирсона, оказалась статистически незначимой.

Проведен анализ распределения пищеводных расстройств у больных СРК в зависимости от его клинического варианта. У больных с СРК-Д пищеводные расстройства встречались в 37,3% случаев; у больных с СРК-З – в 19,6%; у больных с СРК-СМ коморбидные пищеводные расстройства отмечены в 43,1% случаев. Таким образом, присутствие пищеводных симптомов не зависит от варианта клинического течения СРК.

Полученные нами данные о частоте встречаемости пищеводных симптомов у больных СРК не находят отражения в данных метаанализа, проведенного R.M. Lovell и соавт. в 2012 г. [21]. Цель этого метаанализа заключалась в изучении распространенности симптомов «рефлюкса» у больных СРК старше 15 лет. Анализ охватывал десятки тысяч пациентов, но основывался только на данных опросников как для СРК, так и для симптоматики ГЭРБ. Авторы получили результат перекреста СРК и ГЭР в 42,0%. Однако необходимо подчеркнуть, что, кроме значительно более широкого охвата возрастных категорий, в приведенном метаанализе диагноз СРК не верифицировался методом исключения органической патологии толстой кишки, а основывался лишь на анкетных данных. Необходимо отметить также, что использо-

вание термина «симптомы ГЭР» у пациентов с СРК и пищеводными расстройствами не очень корректно, так как в большинстве случаев данные симптомы развиваются по абсолютно иным механизмам.

Неоднократно предпринимались попытки изучить патофизиологические механизмы, обуславливающие overlap-синдром «пищевод–СРК». Многими исследователями показана общность этих механизмов. И для расстройств пищевода, и для СРК характерны такие патогенетические механизмы, как висцеральная гиперчувствительность, нарушение двигательной функции органов и нарушение центральной обработки висцеральных сигналов [22].

На протяжении последнего десятилетия ученые посвятили немало времени изучению концепции гиперчувствительности, для которой характерна аллодиния (при которой неболевой стимул воспринимается как болезненный) и гипералгезия (при которой обычный болевой стимул воспринимается как чрезмерно болезненный) пищевода [23]. В настоящее время общеизвестно, что в формировании пищевой гиперчувствительности принимают участие как физиологические, так и психосоциальные факторы [24]. Также изучено влияние периферической сенситизации пищеводных афферентных волокон. Показано, что она усиливает ответы на физиологические или патологические стимулы в слизистой оболочке пищевода [25]. В свою очередь, центральная сенситизация нейронов дорсальных рогов спинного мозга может изменять афферентную нейронную функцию при помощи активации N-метил-D-аспартат рецептора и усиливать восприятие внутрипищеводных стимулов [26, 27].

## Заключение

Проведенное исследование коморбидных пищеводных расстройств у больных СРК свидетельствует об их разноплановом характере: органическая патология пищевода, функциональные расстройства и перекрест между ними.

Подобные исследования невозможны без использования таких методов, как рН-импедансометрия и манометрия пищевода.

Выявленный спектр изменений позволяет считать, что неуспех терапии ингибиторами протонной помпы у части больных ГЭРБ в сочетании с СРК обусловлен ее перекрестом с ФРП, лечение которых до сих пор не разработано.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Ташян О.В. К вопросу распространенности синдрома раздраженного кишечника в Российской Федерации. *Клиническая медицина*. 2016;(11):869-74 [Pogromov AP, Mnatsakanyan MG, Tashchyan OV. On the question of the prevalence of irritable bowel syndrome in the Russian Federation. *Clinical medicine*. 2016;(11):869-74 (In Russ.)].
2. Решетников О.В., Курилович С.А., Бобас М. и др. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска: распространенность и факторы риска. *Терапевтический архив*. 2009;(2):11-6 [Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Bobac M, et al. Gastrointestinal symptoms in the adult population of Novosibirsk: prevalence and risk factors. *Therapeutic Archive*. 2009;(2):11-6 (In Russ.)].
3. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;(18):7-14 [Samsonov AA, Andreev DN, Dicheva DT. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. *Pharmateca*. 2014;(18):7-14 (In Russ.)].
4. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov;20 Suppl 7:31-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02183.x
5. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):592-605. doi: 10.1038/nrgastro.2015.121
6. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2767-76. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01540.x
7. Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Ташян О.В. Функциональные расстройства пищевода у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):48-51 [Morozova YuN, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG, Tashchyan OV. Functional esophageal disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;158(10):48-51 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-48-51

8. Морозова Ю.Н., Погромов А.П., Мнацаканян М.Г., Тащян О.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):43-7 [Morozova YuN, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG, Tashchyan OV. The features of gastroesophageal reflux disease in patients with irritable bowel syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;158(10):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-43-47.
9. De Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, et al. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1711-7. doi: 10.1038/ajg.2016.432
10. De Bortoli N, Martinucci I, Bellini M, Savarino E, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5787-97. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787
11. De Bortoli N, Natali V, Melissari S, Simonetti N, Tapete G, Marchi S. Overlap of GERD and gastrointestinal functional disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep;63(3):205-20. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02398-4
12. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Symptom overlaps between functional heartburn, functional dyspepsia, and irritable bowel syndrome. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*. 2014 May;45(3):489-92.
13. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79:196-201. doi: 10.1159/000211715
14. Nojkov V, Rubenstein JH, Adlis SA, et al. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:473-82. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596
15. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 27 с. [Bordin DS, Yanova OB, Valitova ER. Methodology and clinical significance of pH-impedance monitoring. Methodical recommendation. Moscow: PH "Medpractice-M", 2013, 27 p. (In Russ.)].
16. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(2):4-16 [Kaibisheva VO, Storonova OA, Trukhmanov AS, et al. Possibilities of intraluminal pH-impedance in the diagnostics of GERD. *Russian journal for gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2013;23(2):4-16 (In Russ.)].
17. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018 Jan-Feb;31(1):1-7. doi: 10.20524/aog.2017.0199
18. Garros A, Mion F, Marjoux S, Damon H, Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):787-93. doi: 10.1111/dote.12374
19. Heitkemper M., Jarett M, Bond EF, Chang L. Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs*. 2003;5:56-65. doi: 10.1177/1099800403005001006
20. Bharadwaj S, Barber MD, Graff LA, Shen B. Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Aug;3(3):185-93. doi: 10.1093/gastro/gov010
21. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1793-801. doi: 10.1038/ajg.2012.336
22. Бугверов А.О., Богомолов П.О. Старые и новые патогенетические концепции синдрома раздраженного кишечника: вместо или вместе? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;(2):27-35 [Bueverov AO, Bogomolov PO. Old and new pathogenetic concepts of irritable bowel syndrome: instead of or together? *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2015;(2):27-35 (In Russ.)].
23. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57:674-83. doi: 10.1136/gut.2007.127886
24. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1459-65. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.060
25. Hollerbach S, Bulat R, May A, et al. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:555-65. doi: 10.1046/j.1365-2982.2000.00230.x
26. Botha C, Farmer AD, Nilsson M, et al. Preliminary report: modulation of parasympathetic nervous system tone influences oesophageal pain hypersensitivity. *Gut*. 2015;64:611-7. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306698
27. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology*. 1998;115:1363-73. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70014-9

Поступила 08.09.2019