

*На правах рукописи*

**МОРОЗОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

на соискание ученой степени

**доктора медицинских наук**

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Исаков Василий Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

**Лоранская Ирина Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Абдулхаков Рустам Аббасович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Республики Татарстан, Профессор кафедры госпитальной терапии Лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Бурков Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, консультант отделения гастроэнтерологии, ультразвуковых и эндоскопических исследований Поликлиники №3 Управления делами Президента РФ.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно–практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2023г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.241.02 при Федеральном государственном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14 и на сайте организации <https://ion.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Шумакова А.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространённых хронических заболеваний органов пищеварения, характеризующееся спектром клинических проявлений, обусловленных желудочно-пищеводным рефлюксом, возникающим вследствие первичных нарушений моторики пищеводно-желудочного перехода (Vakil N, 2006). В спектре его проявлений выделяют как «типичные» – пищеводные (изжога, отрыжка кислым, некоронарогенные боли за грудиной, рефлюкс-эзофагит и пр.), так и внепищеводные проявления – изменения других органов и систем (помимо пищевода), обусловленные гастроэзофагеальным рефлюксом (рефлюкс-ассоциированные - астма, хронический ларингит, повреждения эмали зубов и другие) (Ивашкин В.Т., 2020). Возможность развития осложнений – кровотечений из эрозий и язв, развитие пептических стриктур пищевода, формирование аденокарциномы пищевода подчеркивают необходимость совершенствования методов диагностики и лечения этого заболевания (Hunt R., 2017).

Несмотря на распространенность и высокую медицинскую и социальную значимость заболевания, остается ряд нерешенных вопросов, связанных как с диагностикой, так и с лечением (Yadlapati R., 2020).

Выбор оптимального алгоритма лечения ГЭРБ базируется на правильной диагностике формы заболевания, выявления полного спектра её проявлений. Однако в настоящее время не разработаны пороговые критерии для суточной пищеводной рН-импедансометрии, которые могли бы дать ответ на вопрос, имеются ли у пациента два (или несколько) сопутствующих заболевания, или клиническая картина обусловлена только ГЭРБ (внепищеводные проявления заболевания) (Katzka D.A., 2020).

У ряда больных ГЭРБ течение заболевания характеризуется только наличием симптомов, а у других – и наличием повреждения слизистой оболочки пищевода (рефлюкс-эзофагита). При этом у большей части пациентов форма заболевания (эндоскопически негативная или рефлюкс-эзофагит) в случае

отсутствия лечения остается стабильной с течением времени. Это свидетельствует о наличии разных механизмов патогенеза, участвующих в формировании этих двух форм болезни. Высказывались мнения об участии молекулярно-генетических факторов, в том числе провоспалительных цитокинов, однако, результаты исследования их сывороточной концентрации являются противоречивыми (Mönkemüller K, 2009). Понимание механизмов, лежащих в основе формирования различных форм ГЭРБ, могло бы сформулировать более совершенные подходы к профилактике и лечению больных этим заболеванием.

Терапия ГЭРБ подразумевает изменение образа жизни, коррекцию диеты и назначение антисекреторных средств на длительный срок (Ивашкин В.Т., 2020). Роль факторов питания и возможности коррекции диеты в терапии ГЭРБ изучены недостаточно и базируются на эмпирическом исключении провоцирующих факторов, без детального изучения нарушений пищевого статуса больных. Существуют лишь единичные интервенционные исследования влияния модификации рациона на течение болезни.

Это обуславливает актуальность изучения факторов патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, совершенствование методов её диагностики и оптимизации алгоритмов комплексного индивидуализированного лечения с использованием как фармакологических, так и диетологических подходов.

### **Цель исследования**

Изучить факторы, определяющие формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, усовершенствовать методы диагностики и повысить эффективность лечения больных данным заболеванием.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди взрослого городского населения различных регионов России.

2. Изучить взаимосвязь между пищевым статусом пациента, показателями моторики пищевода, и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

3. Изучить влияние коррекции нарушений пищевого статуса на эффективность комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

4. Определить пороговые значения характеристик высокого гастроэзофагеального рефлюкса для дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний и определить оптимальную длительность антисекреторной терапии рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита.

5. Изучить взаимосвязь локальной экспрессии генов слизистой оболочки пищевода, с нарушениями моторики пищевода и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

6. Изучить взаимосвязь молекулярных факторов с нарушениями моторики пищевода и различными вариантами течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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

### **Научная новизна**

- впервые изучена взаимосвязь между пищевым статусом пациента, показателями моторики пищевода, и различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- впервые получены данные, подтверждающие участие алиментарных факторов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и продемонстрирована возможность коррекции течения заболевания за счет модификации рациона этой категории больных;
- впервые продемонстрирована возможность повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью за счет использования комбинированной терапии с учетом нарушений пищевого статуса пациентов;

- впервые изучена взаимосвязь локальной экспрессии генов слизистой оболочки пищевода с различными вариантами клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- впервые изучена взаимосвязь молекулярных факторов, таких как нейрокинин А и субстанция Р, с показателями моторной функции пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью;
- впервые изучена роль высоких гастроэзофагеальных рефлюксов в формировании оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определены пороговые значения количества высоких гастроэзофагеальных рефлюксов, продолжительности воздействия кислой среды и уровня закисления верхней трети пищевода для дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний ЛОР органов;
- впервые получены новые данные о необходимой длительности антисекреторной терапии рефлюкс-ассоциированного хронического фарингита, что позволяет оптимизировать алгоритм лечения и контроля его эффективности у этой категории больных;
- получены данные о распространённости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых городских жителей, обращающихся за первичной амбулаторной медицинской помощью; на основании результатов исследования выделены группы с высокой вероятностью наличия заболевания.

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

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

Определены пороговые значения показателей суточной пищеводной рН-метрии с регистрацией количества и длительности высоких гастроэзофагеальных

рефлюксов, а также средних значений рН в проксимальных отделах пищевода, для определения взаимосвязи патологии ЛОР органов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Использование разработанных диагностических критериев в клинической практике позволило решить проблему дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни от сопутствующих заболеваний, обеспечить более эффективное лечение этой категории больных, что имеет важное значение для клинической практики.

Определена оптимальная длительность лечения больных рефлюкс-ассоциированным хроническим фарингитом с использованием ингибиторов протонного насоса для достижения купирования проявлений этого состояния, что позволило решить проблему оптимизации лечебной тактики и регламентировать алгоритм контрольного обследования основываясь на принципах медицины, основанной на доказательствах.

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

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

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

первичную медицинскую помощь.

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

Совокупность разработанных теоретических положений и практических рекомендаций позволяет решить научную и практическую проблему оптимизации диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Использование результатов работы в клинической практике позволяет индивидуализировано подходить к оценке рисков наличия заболевания, усовершенствовать диагностические алгоритмы, сократить сроки лечения и добиться снижения прямых и косвенных затрат здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

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

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

В ходе исследования проверялись несколько нулевых гипотез:

- гипотеза о том, что нарушения пищевого статуса участвуют в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни за счет влияния на показатели



моторики пищевода и формирование предрасполагающих факторов для развития гастроэзофагеальных рефлюксов;

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

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

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

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

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

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

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

В работе использовались современные лабораторные и инструментальные методы исследований. Для оценки фактического питания использовался метод частотного анализа. Для диагностики нарушений моторики пищевода использовался метод манометрии пищевода высокого разрешения. Определение количества гастроэзофагеальных рефлюксов и их физико-химических свойств использовалась суточная пищеводная рН- и рН-импедансометрия. Для оценки

взаимосвязи оториноларингологических проявлений с высоким гастроэзофагеальным рефлюксом использовались зонды, специально разработанные для целей работы. Исследование молекулярных факторов с возможным влиянием на моторику пищевода (нейрокинин А, субстанция Р, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста, фактор роста соединительной ткани, комплементарный фактор) определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение локальной экспрессии генов, отвечающих за развитие воспалительного ответа в слизистой оболочке пищевода, осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для повышения надежности результатов в аналитических исследованиях с участием больных различных категорий, формировалась контрольная группа.

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

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

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

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

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

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

Регистрация высоких гастроэзофагеальных рефлюксов является важной для дифференциальной диагностики внепищеводных оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сопутствующих заболеваний. Пороговые значения количества высоких рефлюксов (2-3 за сутки), средних значений рН на уровне верхней трети пищевода (6,3-6,4), длительности

экспозиции кислоты (время с рН менее 4 25-45 секунд за сутки) могут быть использованы для подтверждения взаимосвязи патологии ЛОР органов с гастроэзофагеальным рефлюксом.

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

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

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

пищевода, лежащих в основе патогенеза заболевания вне зависимости от воспалительных изменений в пищеводе.

### **Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы.**

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

### **Апробация результатов диссертационной работы**

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

Основные положения работы доложены и обсуждены на 28 Российских и международных научных конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованных

источников литературы, одного приложения. Работа изложена на 299 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 48 таблицами. Список литературы содержит 327 источник, из которых 37 – кириллицей, и 290 – латиницей.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

#### Клиническая характеристика участников

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

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

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

Из исследования исключались данные тех пациентов, которые не были

привержены назначаемому лечению (если протоколом исследования не было предусмотрено иное), в случае отсутствия данных хотя бы одного исследования, предусмотренного протоколом, а также в случае отзыва информированного согласия.

### Подтверждение состояний интереса

Верификация диагноза ГЭРБ проводилась в несколько этапов:

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

2) количество баллов по вопроснику GERD-Q $\geq$ 8;

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

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

### **Основные методы исследований, использованные в работе**

В работе использовались методы клинические, лабораторные и инструментальные методы в соответствии с задачами каждого из разделов диссертационного исследования.

#### *Опросник GERD-Q*

Использовалась русскоязычная версия опросника GERD-Q. В случае если итоговый балл GERD-Q составляет 8 и выше, у пациента констатировалась высокая вероятность наличия ГЭРБ.

#### *Оценка интенсивности симптомов*

Интенсивность симптомов оценивалась с помощью 10-балльной шкалы Лайкерта (минимальные значения шкалы соответствовали отсутствию ощущений,

максимальные - выраженным ощущениям, причиняющим значительный дискомфорт).

### *Анализ распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*

Данный этап работы был проведен методом анкетирования пациентов, обратившихся на приём к участковому врачу-терапевту, и являлся частью многоцентрового исследования «Анализ Распространенности Изжоги среди взрослого городского Населения» - «АРИАДНА». Исследование проведено в 11 крупных (население более 1 млн человек) городах России: Москва, Нижний Новгород, Самара, Краснодар, Екатеринбург, Тюмень, Новосибирск, Пермь, Кемерово, Красноярск, Казань. Опрос проводился при помощи специально разработанной анкеты, предназначенной для самостоятельного анонимного заполнения пациентом. Анкета состояла из 11 вопросов – о наличии изжоги, частоте и условиях её возникновения, влиянии её на повседневную активность, приеме лекарственных препаратов по поводу имеющихся симптомов, а также о наличии отрыжки. В анкете учитывался пол и возраст респондента.

### *Оценка антропометрических данных*

Для оценки антропометрических данных использовались ростомер, весы медицинские напольные, прошедшие надлежащую поверку.

### *Оценка фактического питания*

Изучение фактического питания больных в домашних условиях проводилось с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005), позволяющей провести оценку риска недостатка и избытка потребления основных макро- и микронутриентов.

### *Получение образцов биоматериала*

Забор крови для исследований осуществлялся после ночного голодания. Образцы биоматериала кодировались и немедленно отправлялись в локальную лабораторию для анализа.



Забор образцов ткани слизистой оболочки пищевода из зоны в пределах 5 см от пищеводно-желудочного перехода. При наличии эзофагита биопсия проводилась из краев эрозий. Образцы слизистой оболочки пищевода помещали в пластиковые пробирки (1,5 мл) с 500 мкл среды для стабилизации РНК. Хранение образцов осуществлялось при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  не более трех месяцев.

#### *Анализ экспрессии генов*

Для выделения нуклеиновых кислот из образцов ткани слизистой оболочки пищевода использовали наборы «Проба НК» («НПО ДНК-Технология», Россия). Далее осуществляли постановку теста «ИммуноКвантэкс» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Уровень экспрессии оценивали методом сравнения пороговых циклов (метод  $2\Delta\text{Cq}$  с нормировкой на референсные гены (бета-2 макроглобулина)). После этапа амплификации, по показателю индикаторного цикла программно рассчитывали уровень экспрессии мРНК следующих генов: интерлейкина 1b (IL-1b), интерлейкина 10 (IL-10), интерлейкина 18 (IL-18), фактора некроза опухоли альфа (TNFA), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), транскрипционного фактора GATA3 (GATA3), кластера дифференцировки 68 (CD68), и бета-2 микроглобулина (B2M). Индекса воспаления (ИВ) рассчитывался на основании данных соотношения величин относительной экспрессии генов TNFA и IL-18, а также TLR4 и GATA3 (Kozlov IB, 2020).

#### *Биохимические исследования*

Для определения сывороточных концентраций молекулярных факторов, таких как: трансформирующий фактор роста альфа (TGF- $\alpha$ ), антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA), интерлейкин 1 альфа (IL-1a), трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF-b2), комплементарный фактор D, субстанция P, фактор роста соединительной ткани (CTGF), нейрокинин A, трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-b1), проинтерлейкин 1 бета (pro-IL-1b), использовался метод ИФА на приборе Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия) и стандартные наборы для ИФА (BCM Diagnostics, Вудленд, США).

#### *Инструментальные методы*

### *Оценка состава тела*

Исследование состава тела (биоимпедансометрия) выполнялось утром, натощак с помощью прибора InBody 720 (Biospace Co., Ltd., Корея). Анализировались вес, количество жидкости в организме, а также абсолютные и относительные значения компонентов – жировой массы, массы скелетной мускулатуры.

### *Оценка энерготрат покоя*

Энерготраты покоя (непрямая калориметрия, основной обмен) определялись при помощи программно-аппаратного комплекса Quark RMR (Cosmed, Италия). Оценивались данные энерготрат покоя, а также квоты белков, жиров и углеводов в составе уровня основного обмена.

### *Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта*

Использовался панэндоскоп "Olympus EXCERA-II" (Осака, Япония). Определение стадии рефлюкс-эзофагита проводилось в соответствии с Лос-анджелесской классификацией 1999 г. (Lundell LR, 1999).

### *Суточная пищеводная рН-импедансометрия*

Использовался аппарат Ohmega (MMS, Энсхеде, Нидерланды) и одноразовые зонды UniTip (MMS, Нидерланды) с двумя каналами рН и шестью каналами импеданса. Исследования проводились по стандартной методике (Sifrim D, 2004).

### *Суточная пищеводная рН-метрия*

Использовался аппарат Гастроскан-24 (Исток-Система, Россия) и многоразовые зонды, специально изготовленные производителем (Исток-Система, Россия) для целей исследования. Проксимальный рН-датчик располагался на расстоянии 20 см от среднего датчика, что позволяло проводить анализ значений рН на уровне верхней трети пищевода, параллельно со стандартным расположением (5 см выше верхнего края пищеводно-желудочного перехода).

### *Манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР)*

Использовались программно-аппаратный комплекс Solar GI (MMS, Энсхеде, Нидерланды) и твердотельные 36-канальные катетеры 10Fr (UniTip, Unisensor AG, Портсмут, Нью-Йорк, США). Исследование проводилось натошак, в положении пациента сидя, по стандартной методике (Pandolfino J.E., 2009).

#### *Подбор диетотерапии*

На основании данных оценки фактического питания проводится анализ наличия или риска недостатка и избытка потребления основных микро- и макронутриентов с учетом возраста и физической активности обследованных. Для подбора диетотерапии принимались во внимание данные состава тела, отражающие нарушения пищевого статуса (например, такие параметры как тощая масса и жировая масса). Определение энерготрат покоя с помощью метода непрямой калориметрии являлось основой для определения энергетической ценности рациона с учетом пола, возраста и коэффициента физической активности. При индивидуализации рационов использовались нормы физиологических потребностей, в соответствии с методическими рекомендациями Роспотребнадзора МР 2.3.1.2432-08 (до 30.06.2021 года) и МР 2.3.1.0253—21 (после июня 2021 года).

#### *Модификация количества пищевых волокон в рационе.*

Для увеличения количества пищевых волокон (ПВ) в рационе больных НЭРБ использовался псилиум (Мукофальк, Др. Фальк Фарма, Германия, номер регистрации в Государственном реестре лекарственных средств П N014176/01 от 14.07.2008, с изм. №4 к П N014176/01-021020,2023) в пакетах по 5,0 г. Приём препарата осуществлялся в соответствии с инструкцией, по 1 пакету три раза в день (суточная доза 15 г в день, что эквивалентно 12,5 г пищевых волокон). За исключением использования ПВ, пациентам было рекомендовано придерживаться своей обычной диеты.

#### **Статистическая обработка полученных данных**

Накопление, корректировка, систематизация и визуализация данных, полученных в результате исследований, осуществлялись в электронных таблицах «Microsoft Office Excel». Материалы каждого исследования подвергались

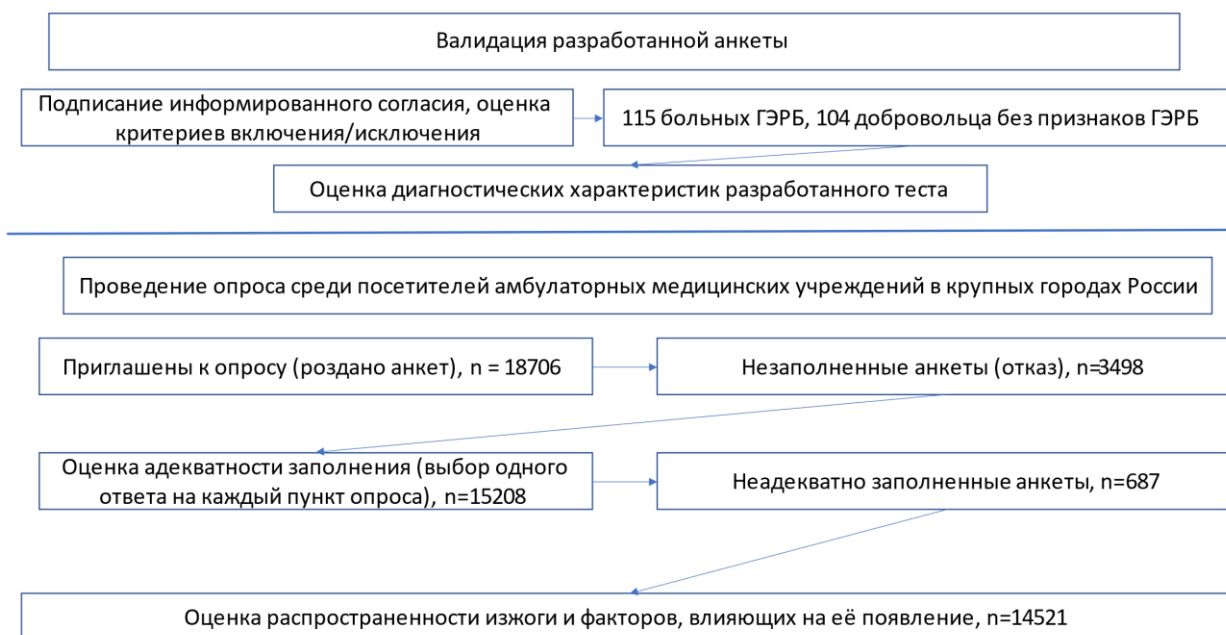
статистической обработке одновременно по его завершении с использованием методов непараметрического анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США) и «SPSS 19» (IBM Inc, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Оценка распространенности типичных симптомов ГЭРБ среди взрослого городского населения

Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 1). На первом этапе проведена валидация разработанной анкеты с участием 115 больных ГЭРБ, и 104 человек контрольной группы без признаков заболевания. Диагностическая чувствительность анкеты составила 84,4%, специфичность – 90,4%, точность – 87,2%, прогностическая ценность положительного результата – 90,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 83,9%.

На втором этапе проведен опрос среди взрослого городского населения в крупных городах России.



**Рисунок 1.** Схема отбора пациентов и дизайн исследования распространенности симптомов ГЭРБ.

В процессе проведения исследования было роздано 18706 анкет, опрошено 15208 человек (доля заполненных анкет 81,3%). После предварительной обработки, в процессе которой была проведена выбраковка некорректно заполненных анкет конечному анализу оказались доступны данные 14521 респондента. Среди опрошенных преобладали лица женского пола: 8037 женщин и 6484 мужчин

(соответственно, 55,34% и 44,65% от общего количества опрошенных,  $p < 0,001$ ).

Распространённость изжоги в целом составила 59,5% опрошенных. В регионах, располагающихся восточнее (Красноярск, Кемерово, Новосибирск) она была меньше (52,6%) по сравнению с располагающимися центральнее (Пермь, Екатеринбург, Тюмень, Казань) - 63,1%; и западнее (Краснодар, Москва, Самара, Нижний Новгород) – 59,3%; во всех случаях сравнения  $p < 0,0001$ .

Анализ распространённости «частой» изжоги в различных федеральных округах России показал, что 2 и более раз в неделю симптом испытывали 25,7% жителей Уральского федерального округа, 24,6% – Южного, 23,2% – Центрального, 22,9% – Приволжского, и лишь 12,1% – Сибирского. При этом распространённость частой изжоги в Сибирском федеральном округе была достоверно меньше, чем в других округах (во всех случаях сравнения  $p < 0,001$ ). Напротив, в Уральском федеральном округе частую изжогу испытывали достоверно больше респондентов, чем в других округах, за исключением Южного, с которым данные были сопоставимы.

Учитывая, что в эпидемиологических исследованиях наличие изжоги с частотой возникновения 2 и более раз в неделю рекомендуется использовать в качестве маркера распространённости ГЭРБ, полученные данные позволяют судить о различиях в распространённости заболевания в указанных регионах России.

Для анализа распределения частот встречаемости изжоги в различных возрастных группах населения все респонденты были разделены на 7 возрастных групп: от 18 до 29 лет и далее с интервалом 10 лет. Учитывая небольшое число респондентов в возрасте 70 лет и старше, они были объединены в общую группу.

Распространённость частой изжоги с возрастом увеличивалась, достигая максимума в группе 50-59 лет, в дальнейшем оставаясь на стабильном уровне. (таблица 1).

**Таблица 1.** Распространенность изжоги различной интенсивности у респондентов различных возрастных групп

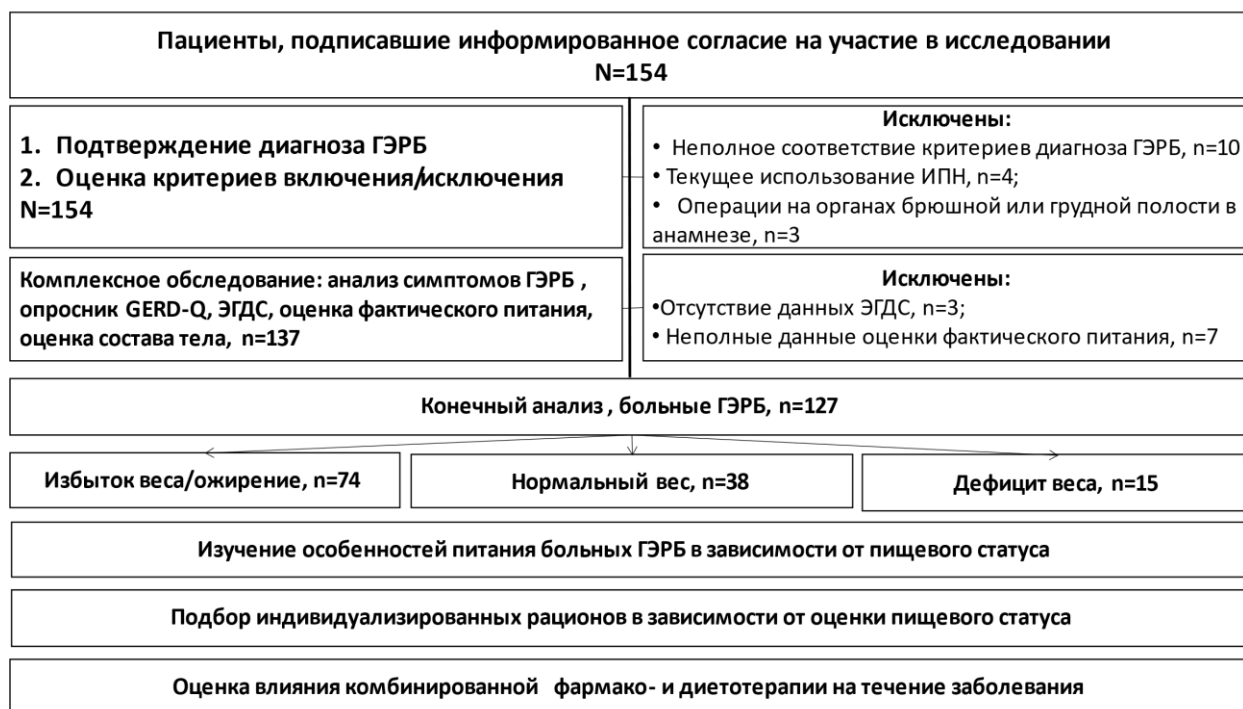
	Возрастные группы, лет						В целом
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	
Количество респондентов, n	3576	3081	3440	2407	1368	649	14521
1+ раз/нед, %	18,3	29,9	38,9	41,6	40,8	36,4	32,4
2+ раз/нед, %	11,0	19,4	27,5	30,8	31,1	29,4	22,7

Примечания – 1+ – 1 и более; 2+ - два и более раз в неделю.

Таким образом, изжога является часто встречающимся симптомом среди городских жителей России, обращающихся за терапевтической медицинской помощью (59,5% опрошенных). Впервые показано, что 22,7% опрошенных испытывают изжогу часто и постоянно, что позволяет предполагать у них высокую вероятность наличия ГЭРБ. Наиболее часто изжога встречается в возрасте 40-59 лет, при этом часто и постоянно симптом испытывают больше мужчин, нежели женщин. Распространенность частой изжоги в восточных регионах страны достоверно меньше, нежели в центральных и западных областях, что нужно учитывать при планировании организации лечебно-профилактических и образовательных мероприятий.

#### **Оценка взаимосвязи пищевого статуса и клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Конечному анализу были доступны данные обследования 127 больных ГЭРБ (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Схема набора участников исследование.

В целом по группе, частота возникновения изжоги составила (Me [25%; 75%]): 6,0 [4,0; 8,5] раз в месяц.

В зависимости от значений ИМТ, больные были разделены на следующие группы: с нормальными значениями ИМТ (значения индекса в диапазоне 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>); с дефицитом веса (значения ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>); с избыточным весом и ожирением (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>).

Рефлюкс-эзофагит (РЭ) выявлен у 71 (55,9%) больных, а у 44,1% – признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита отсутствовали (группа НЭРБ).

Количество больных с наличием РЭ было больше в группе с избыточным весом/ожирением: 49 (66,2% от численности группы) по сравнению с 22 (41,5% от числа больных в объединенной группе больных нормальным весом и дефицитом массы тела),  $p < 0,007$ .

Относительный риск наличия рефлюкс-эзофагита при наличии избытка массы тела/ожирения в сравнении с объединенной группой больных ГЭРБ с нормальным весом и дефицитом массы тела составил 1,6 [95% ДИ: 1,11; 2,28], стандартная ошибка относительного риска 0,18.

Корреляционный анализ подтвердил прямую взаимосвязь наличия рефлюкс-



эзофагита и значений ИМТ (корреляционный коэффициент R по Спирмену составил 0,29,  $p=0,0009$ ).

Результаты этого этапа работы свидетельствует о том, что избыток массы тела и ожирения является фактором риска выявления эрозивного рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ.

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

Данные оценки состава тела больных ГЭРБ при помощи метода биоимпедансометрии представлены в таблице 2. В анализ включены основные параметры – абсолютные и относительные значения количества жировой массы, тощей массы тела и массы скелетной мускулатуры.

**Таблица 2.** Данные биоимпедансометрии больных ГЭРБ с различным ИМТ.

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

Примечания: \* –  $p < 0,05$  в сравнении группой с нормальной массой тела и дефицитом массы тела. † –  $p < 0,05$  при сравнении с группой с дефицитом веса.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между наличием РЭ и долей жировой массы в составе тела больных ГЭРБ:  $R = 0,56$ ,  $p = 0,012$  (таблица 3). Аналогичная зависимость была выявлена и в отношении доли тощей массы тела ( $R = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ). Однако значимость этого показателя была меньше: при сравнении

коэффициентов корреляции выявлены достоверные отличия: ( $R=0,23$  и  $R=0,56$  соответственно,  $p=0,002$ ).

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

**Таблица 3.** Результаты корреляционного анализа (коэффициенты корреляции по Спирмену) между показателями состава тела, демографическими данными и клиническими проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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

Примечания – красным цветом выделены статистически достоверные результаты ( $p < 0,05$ )

Для частоты возникновения изжоги и количества баллов по вопроснику GERD-Q проявлялась прямая корреляционная зависимость с возрастом больных ГЭРБ ( $R=0,17$  и  $0,18$  при  $p < 0,05$ , соответственно). Для интенсивности симптома по 10-балльной шкале Лайкерта такой взаимосвязи не прослеживалось ( $R=0,09$ ,  $p=0,4$ ). Для РЭ была выявлена прямая зависимость с частотой возникновения изжоги, её интенсивностью и количеством баллов по вопроснику GERD-Q:  $R=0,24$ ,  $0,28$  и  $0,2$ , соответственно,  $p < 0,05$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие эрозивного эзофагита сопряжено преимущественно с большей выраженностью жировой массы тела и в значительно меньшей степени – с относительным количеством тощей массы в составе тела. Для частоты возникновения изжоги подобной зависимости выявлено не было, напротив, определялась слабая взаимосвязь с массой скелетной мускулатуры, что, вероятно, было связано с тем, что у больных неэрозивной

формой ГЭРБ доля мышечной массы в составе тела была выше. Полученные данные позволяют дополнить информацию о различиях в демографическом профиле пациентов с различными формами ГЭРБ.

### **Диетологический анамнез и оценка фактического питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

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

Кратность приема пищи по группе составила (Me [25%; 75%] 2,7 [2; 3] раз в день. У больных РЭ кратность была меньше, чем в группе НЭРБ: 2,3 [2; 3] раз в день, в сравнении с 3,2 [2,5; 3] раз в день,  $p=0,04$ . Проведена оценка влияния нерегулярного питания (кратность приема пищи  $<3$  раз в сутки) на вероятность выявления рефлюкс-эзофагита. В подгруппе РЭ нерегулярное питание выявлено у 56 человек, в то время как у остальных 15 человек кратность приема пищи составляла 3 и более. У больных НЭРБ распределение по кратности приемов пищи оказалось равным: у 28 человек оно было  $<3$  раз в день, у 28 –  $\geq 3$ . Относительный риск выявления рефлюкс-эзофагита при нерегулярном питании составил 1,58 [95%ДИ 1,18; 2,10].

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

Основными нарушениями, выявляемыми во всех подгруппах, были недостаточное потребление пищевых волокон (в среднем, в 2 раза и более раза ниже норм физиологической потребности), превышение квоты потребления жиров (при расчете по калорийности рациона), избыточное потребление насыщенных жирных кислот (в среднем, на 30% выше нормы физиологических потребностей),

низкое потребление витаминов: В1, В2, ниацина, бета-каротина; кальция.

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

### **Оценка эффективности применения диетотерапии при лечении больных ГЭРБ**

С учетом выявленных особенностей для коррекции нарушений пищевого статуса были выбраны стандартные диеты: для больных ГЭРБ с избытком массы тела и ожирением основой для модификации рациона являлась низкокалорийная диета (НКД).

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

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

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

### Влияние диетотерапии ГЭРБ на течение заболевания

Клиническая эффективность диетотерапии ГЭРБ оценивалась на основании кратковременного наблюдения через 4 недели и при повторном динамическом наблюдении после 2 месяцев лечения.

**Анализ данных через 4 недели лечения.** Через 4 недели лечения не было выявлено случаев появления новых симптомов. У всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности или купирование имевшихся симптомов (таблица 4).

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

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

Примечания – НКБ – некоронарогенные боли за грудиной, \* –  $p < 0,01$ .

**Анализ данных через 8 недель лечения.** Контрольное обследование через 2 месяца лечения проведено 61 пациенту (48% от включенных в исследование). В основном (49 человек или 80,92% от числа пришедших на контрольное обследование) эта группа была представлена больными с наличием эрозивного эзофагита, явившимися для проведения контрольного эндоскопического исследования.

При оценке комплаентности среди явившихся на контрольное исследование через 2 месяца лечения оказалось, что приверженность медикаментозному лечению

составила 100%. В то же время, диетических рекомендаций придерживались 37 человек (60,7% пришедших на контрольный визит).

**Динамика эндоскопической картины** на фоне комбинированной терапии (с использованием фармакологических средств и диеты) оценивалась на основании результатов контрольного эндоскопического исследования через 2 месяца от начала лечения. Контрольное исследование проведено 61 больному ГЭРБ, из них 49 человек исходно имели признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита, у 12 - диагностирована неэрозивная форма ГЭРБ. Контрольное эндоскопическое исследование не выявило признаков РЭ у тех больных, у которых исходно эрозий в пищеводе не было. Структура выраженности рефлюкс-эзофагита исходно не отличалась между группами больных ГЭРБ кто следовал диетологическим рекомендациям (n=31), и в группе, которая придерживались только медикаментозной терапии (n=18), (таблица 5).

**Таблица 5.** Данные эндоскопического обследования до начала лечения у больных ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в группах, приверженных комбинированной терапии и медикаментозному лечению.

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

При контрольном обследовании через 8 недель лечения, в группе пациентов, использовавших диетотерапию наравне с медикаментозным лечением, заживление эрозий в пищеводе достигнуто у 27 из 31 человека (87,1%). У тех, кто использовал только медикаментозное лечение, заживление эрозивного эзофагита произошло у 11 из 18 (61,11%) больных. Уровень статистической значимости различий *p* составил 0,04.

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

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

### **Выявление алиментарных факторов риска нарушений моторики пищевода**

Конечному анализу были доступны данные 207 пациентов, в том числе 158 больных ГЭРБ и 49 пациентов контрольной группы. Результаты анализа данных фактического питания в группах представлены в таблице 6.

**Таблица 6.** Данные оценки фактического питания у пациентов исследуемых групп

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

Примечания – \* –  $p < 0,05$  при сравнении группы НЭРБ и РЭ; † –  $p < 0,05$  при сравнении групп РЭ и контроля; × –  $p < 0,05$  при сравнении группы НЭРБ и контроля.

При проведении корреляционного анализа (таблица 7) выявлена прямая зависимость между количеством в рационе белка, жира, крахмала и алкоголя и наличием ГЭРБ. Лишь один из анализируемых параметров – количество потребляемых пищевых волокон – имел отрицательную зависимость с наличием заболевания, что может говорить о возможной «защитной» функции этого фактора при ГЭРБ. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении рефлюкс-эзофагита: выявлена отрицательная взаимосвязь между потреблением пищевых волокон и наличием повреждения слизистой оболочки пищевода. Для времени экспозиции кислоты в нижней трети пищевода была выявлена достоверная прямая взаимосвязь с энергетической ценностью рациона и количеством потребляемых жиров.

**Таблица 7.** Анализ корреляционной взаимосвязи между показателями фактического питания и параметрами суточной пищеводной рН-импедансометрии

	ЭЦР	ОЖ	ОБ	УВ	ПВ	Крахмал	МДС	Алк
Наличие ГЭРБ	0,23	0,21	0,17	0,09	-0,26	0,18	-0,06	0,28
Наличие РЭ	0,14	0,15	0,14	-0,125	-0,2	0,04	-0,22	0,03
ГЭР, N	0,35	0,33	0,3	0,18	-0,22	0,16	0,1	0,28
КР, N	0,35	0,32	0,25	0,24	-0,14	0,21	0,14	0,14
СКР, N	0,22	0,21	0,22	0,07	-0,24	0,03	0,06	0,23
ВГЭР, N	0,31	0,3	0,23	0,19	-0,22	0,22	0,06	0,25
рН ср. в пищеводе	0,15	0,17	0,06	0,11	-0,12	0,08	0,07	0,18
ВЭЖ	0,19	0,19	0,13	0,13	-0,1	0,1	0,05	0,11

Примечания – красным цветом выделены значения корреляционных коэффициентов, для которых уровень статистической значимости различий ( $p$ ) был менее 0,05.

При анализе взаимосвязей показателей манометрии пищевода высокого разрешения с параметрами фактического питания (таблица 8) выявлено, что количество пищевых волокон в рационе может непосредственно сказываться на тоне НПС (прямая взаимосвязь с давлением покоя), и обеспечении адекватной



его перистальтики (отрицательная взаимосвязь с наличием неэффективной моторики пищевода), то есть тех факторах, которые лежат в основе патогенеза заболевания.

**Таблица 8.** Анализ корреляционной зависимости (R по Спирмену) между данными фактического питания и параметрами манометрии пищевода высокого разрешения

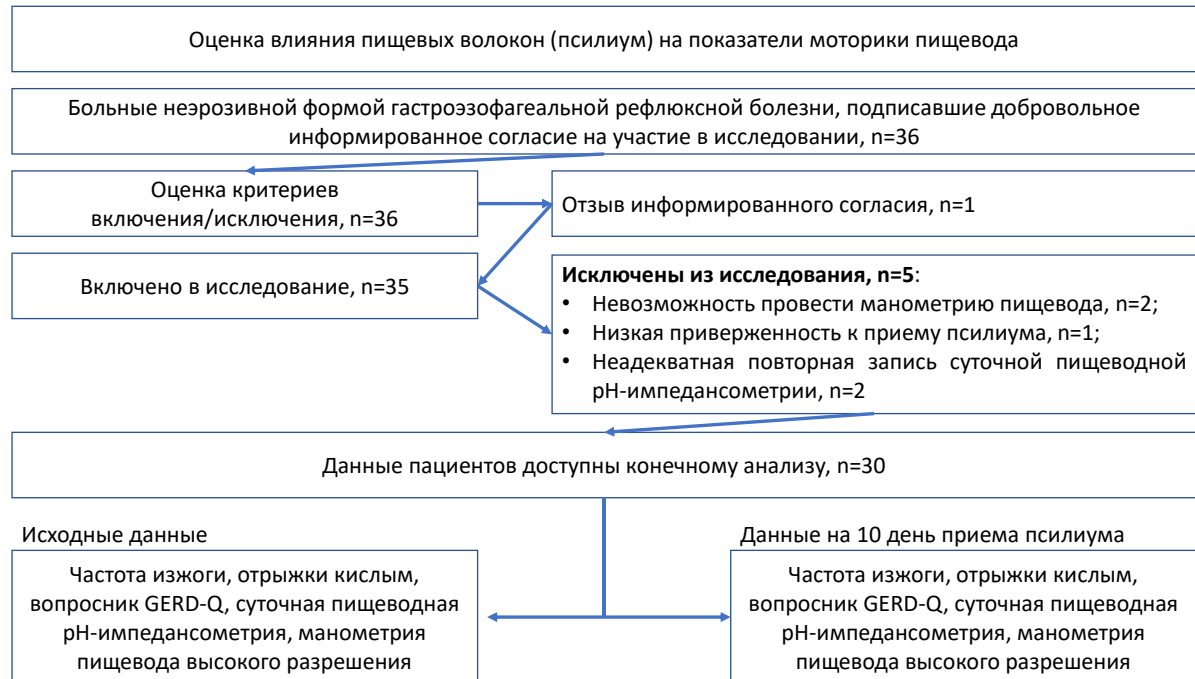
	ЭЦР	ОЖ	ОБ	УВ	ПВ	Крахмал	МДС	Алк
<b>Р покоя</b> <b>НПС ср.,</b> <b>в покое</b>	-0,32	-0,35	-0,25	0,15	0,4	0,17	0,13	0,15
<b>Р покоя</b> <b>НПС ср.</b> <b>при</b> <b>глотках</b>	-0,27	-0,25	-0,22	0,11	0,35	-0,07	0,01	-0,05
<b>DCI</b>	-0,22	-0,18	-0,05	0,16	0,38	0,07	0,02	-0,01
<b>IRP</b>	-0,17	-0,15	-0,11	0,1	0,23	0,08	0,04	-0,09
<b>DL</b>	-0,03	-0,04	-0,02	0,07	0,08	0,09	0,07	-0,09
<b>НЭМ</b>	0,28	0,24	0,19	-0,06	-0,17	-0,04	0,06	0,04

Примечания – красным цветом выделены значения корреляционных коэффициентов, для которых  $p < 0,05$ .

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

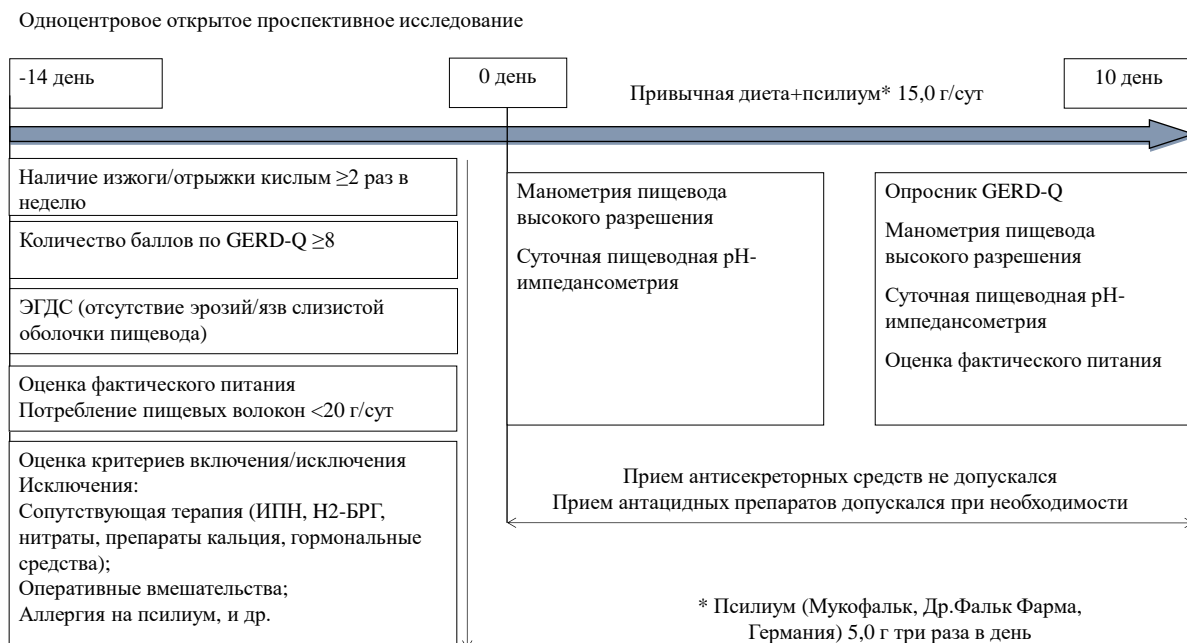
## Оценка влияния пищевых волокон на показатели моторики пищевода и клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Конечному анализу оказались доступны результаты обследования 30 больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Схема включения пациентов в исследование влияния пищевых волокон на показатели моторики и течение заболевания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Пациенты, включенные в исследование, не получали постоянную поддерживающую терапию антисекреторными препаратами, в соответствии с критериями включения. Допускалось симптоматическое использование антацидных средств. Пациенты следовали привычному рациону, в дополнение к которому назначался источник пищевых волокон – псилиум в суточной дозе 15 г, разделенной на три приема (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Схема исследования влияния пищевых волокон на показатели моторики пищевода и клиническое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

На фоне включения в рацион больных НЭРБ дополнительного количества пищевых волокон полное купирование изжоги было достигнуто у 18 из 30 (60%) участников исследования к концу срока лечения ( $P = 0,0004$ ) (таблица 9). Количество баллов по вопроснику GERD-Q уменьшилось (среднее значение  $\pm$  SD) с  $10,9 \pm 1,7$  исходно до  $6,0 \pm 2,3$  в конце лечения ( $P < 0,001$ ).

По данным манометрии высокого разрешения, среднее давление в нижнем пищеводном сфинктере в состоянии покоя увеличилось, однако отличия не были статистически достоверны (среднее  $\pm$  SD:  $22,6 \pm 9,4$  мм рт. ст. против  $25,6 \pm 11,8$  мм рт. ст.;  $P=0,47$ ).

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

**Таблица 9.** Результаты оценки эффективности использования пищевых волокон в составе рациона больных неэрозивной формой ГЭРБ

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

Таким образом, впервые продемонстрирована возможность влияния модификации течения ГЭРБ за счет увеличения количества пищевых волокон в рационе. Отмечено не только уменьшение частоты возникновения и полное купирование симптомов заболевания (изжоги) но и влияние на факторы, участвующие в патогенезе заболевания – показатели моторики пищевода. Полученные данные позволяют рекомендовать использование пищевых волокон для лечения больных ГЭРБ в качестве патогенетической терапии.

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

Для оценки взаимосвязи внепищеводных проявлений ГЭРБ с высоким гастроэзофагеальным рефлюксом, определения пороговых критериев показателей суточной пищеводной рН-метрии конечному анализу были доступны данные 91 больного ГЭРБ (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Схема включения пациентов в исследование.

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

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

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

Количество ВГЭР у больных ГЭРБ с наличием заболеваний ЛОР органов

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

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

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

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

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

Для средних значений рН на уровне верхней трети пищевода за сутки, пороговые значения для диагностики ЛОР-проявлений ГЭРБ составляли 6,3 (при этом значении ДЧ составила 75%, а ДС 51,5%) или 6,4 (ДЧ 68,8%, ДС 58,8%). Площадь под кривой «Чувствительность – 1-специфичность» составила 0,695, 95% ДИ [0,588-0,803].

Оптимальными пороговыми значениями длительности снижения рН менее 4 в течение суток на уровне верхней трети пищевода оказались таковые в интервале от 25 секунд (при этом ДЧ составила 72,9%, а ДС 68,8%) до 45 секунд за сутки (ДЧ 64,4%, ДС 71,9%). Площадь под кривой «Чувствительность – 1-специфичность»

составила 0,661, 95%ДИ [0,546 – 0,776]. Увеличение порогового значения времени с рН менее 4 на уровне верхней трети пищевода до 1 мин за сутки сопровождалось бы уменьшением чувствительности теста.

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

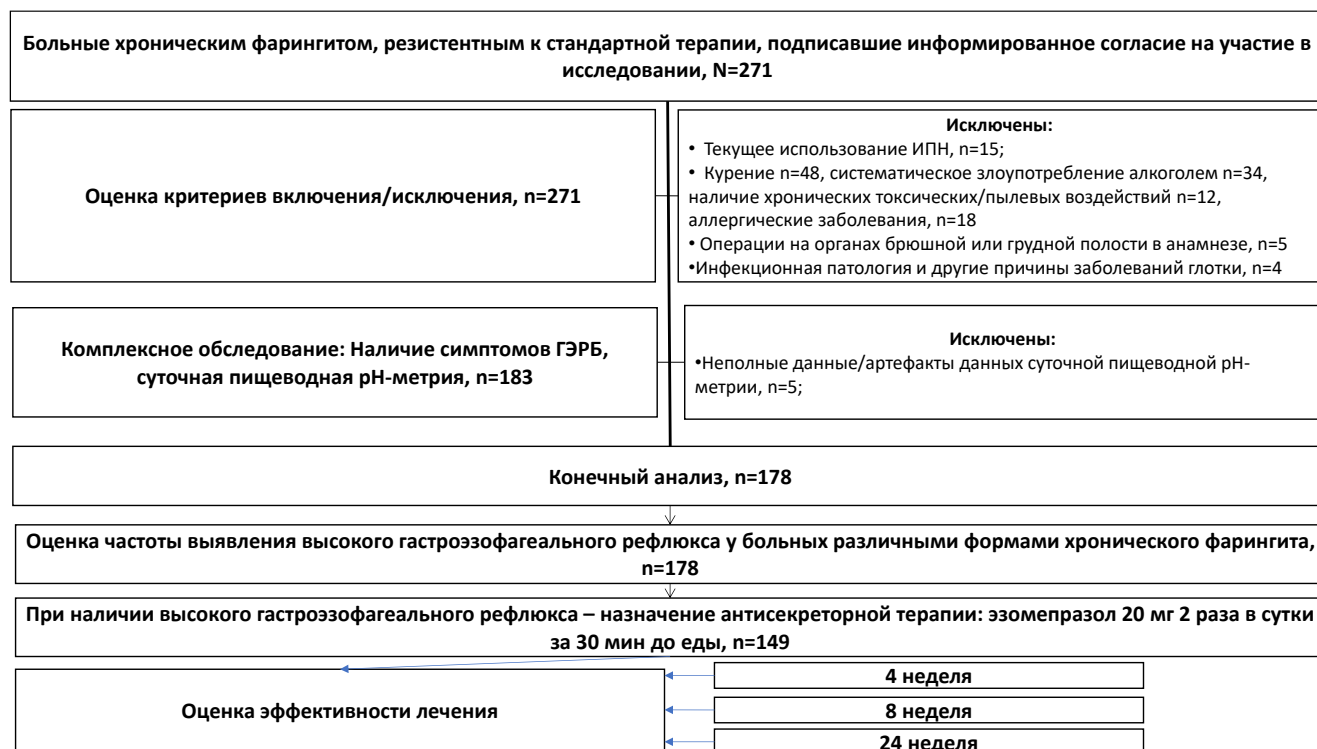
На *втором этапе* этого раздела работы конечному анализу были доступны данные обследования 178 больных хроническим фарингитом (ХФ), резистентным к стандартной терапии (рисунок 6).

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

Частота выявления ВГЭР у больных различными формами хронического фарингита, резистентного к проводимой стандартной терапии представлена в таблице 10.

Результаты оценки эффективности антисекреторной терапии у больных ХФ, резистентных к стандартной терапии, у которых был выявлен ВГЭР, представлены в таблице 11.





**Рисунок 6.** Схема включения пациентов в исследование значимости определения ВГЭР у больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии

**Таблица 10.** Частота выявления ВГЭР у больных различными формами хронического фарингита, резистентного к проводимой стандартной терапии

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

Примечания – \* –  $p=0,017$  в сравнении с частотой выявления ВГЭР у больных гипертрофической формой; ‡  $p=0,001$  в сравнении с частотой выявления ВГЭР у больных гипертрофической формой; †  $p=0,32$  в сравнении с катаральной формой.

**Таблица 11.** Оценка эффективности лечения ингибиторами протонного насоса больных хроническим фарингитом, резистентных к стандартной терапии, у которых был выявлен высокий гастроэзофагеальный рефлюкс

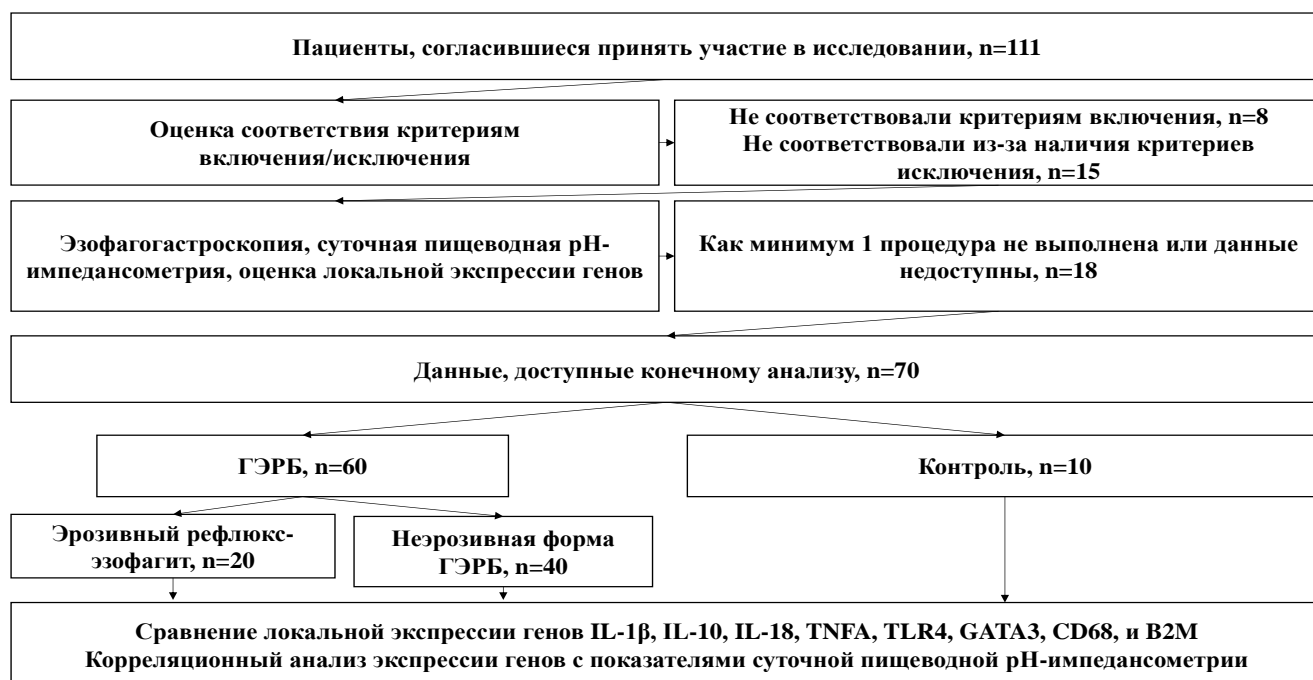
	Контрольные сроки		
	4 недели	8 недель	24 недели
Наличие положительной динамики фарингоскопической картины у больных ХФ, на фоне лечения, N (%)	57 (38,3%)	91 (61,1%)*	97 (65,1%)**, †

Примечания – \* –  $p < 0,001$  по сравнению с данными 4 недели, \*\* -  $p < 0,0001$  в сравнении с данными 4 недели; † -  $p > 0,05$  при сравнении с данными 8 недель

В ходе данного этапа работы удалось продемонстрировать, что ВГЭР является часто встречающейся причиной хронического фарингита, резистентного к стандартной терапии. Использование разработанных критериев высокого гастроэзофагеального рефлюкса является оправданным для определения взаимосвязи хронического фарингита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Выявлена оптимальная длительность лечения с использованием антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонного насоса, составляющая 8 недель.

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

Конечному анализу были доступны результаты обследования 70 пациентов: 60 больных ГЭРБ и 10 пациентов без признаков данного заболевания, составивших контрольную группу (рисунок 7).



**Рисунок 7.** Схема отбора пациентов в исследование оценки локальной экспрессии генов.

Обобщенные результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии и локальной экспрессии генов приведены в таблицах 12 и 13.

**Таблица 12.** Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии у пациентов исследуемых групп.

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

**Таблица 13.** Данные оценки локальной экспрессии генов в группах ГЭРБ и контроля.

	<b>Контроль, N=10</b>	<b>РЭ, N=20</b>	<b>НЭРБ, N=40</b>
IL-1 $\beta$ , log, Mean $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 0,2 <sup>B,C</sup>	3,7 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,6
IL-10, log, Mean $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 1,1	1,5 $\pm$ 1,8
IL-18, log, Mean $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 0,3 <sup>B,C</sup>	5,9 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 1,1 <sup>A</sup>
TNF- $\alpha$ , log, Mean $\pm$ SD	0,2 $\pm$ 0,1 <sup>B,C</sup>	3,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,9
TLR4, log, Mean $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 0,2 <sup>B,C</sup>	2,6 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 1,2
GATA3, log, Mean $\pm$ SD	1,9 $\pm$ 0,2 <sup>B</sup>	2,9 $\pm$ 0,9	2,2 $\pm$ 1,0 <sup>A</sup>
CD68, log, Mean $\pm$ SD	3,2 $\pm$ 1,3 <sup>C</sup>	4,9 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 1,1
B2M, log, Mean $\pm$ SD	4,0 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 0,6	5,5 $\pm$ 1,1
ИВ	49,2 $\pm$ 12,4 <sup>B,C</sup>	92,1 $\pm$ 32,4	70,1 $\pm$ 30,8 <sup>A</sup>

Примечания – <sup>A</sup> –  $P < 0,05$  в сравнении с группой РЭ; <sup>B</sup> –  $P < 0,05$  в сравнении с группой РЭ; <sup>C</sup> –  $P < 0,05$  в сравнении с группой НЭРБ; РЭ – эрозивный рефлюкс-эзофагит.

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную взаимосвязь между локальной экспрессией генов *IL-1 $\beta$* , *IL-18*, *TNF- $\alpha$* , *TLR4*, *CD68*, и *B2M* и временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода. Также выявлена обратная взаимосвязь локальной экспрессии генов *IL-18*, *TNF- $\alpha$* , *GATA3*, *TLR4*, и *CD68* со средними значениями pH в нижней трети пищевода (таблица 14).

**Таблица 14.** Значения корреляционных коэффициентов (R по Спирмену) оценки взаимосвязи между показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии и экспрессией генов, отвечающих за локальный воспалительный ответ.

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

Примечания – \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, установлено, что локальная экспрессия генов цитокинов вовлечена в формирование различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Впервые продемонстрирована корреляция между экспрессией генов интерлейкина-18, фактора некроза опухоли альфа, транскрипционного фактора 3, связывающегося с ДНК последовательностью GATA, толл-подобного рецептора 4, кластера дифференцировки 68 и средними значениями кислотности в нижней трети пищевода, а также взаимосвязь экспрессии генов интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина 18, фактора некроза опухоли альфа, толл-подобного рецептора 4, кластера дифференцировки 68 и  $\beta$ -2 микроглобулина с временем экспозиции кислоты (долей времени с рН менее 4 за сутки) в нижней трети пищевода.

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

Конечному анализу были доступны результаты комплексного обследования 88 больных (рисунок 8).



**Рисунок 8.** Схема отбора участников исследования.

В таблицах 15 и 16 приведены данные функциональных исследований пищевода, а также сывороточные концентрации молекулярных факторов у больных исследуемых групп. При проведении корреляционного анализа (таблицы 17 и 18) выявлена достоверная, прямая корреляционная взаимосвязь между сывороточной концентрацией субстанции Р и количеством ГЭР, временем экспозиции кислоты и количеством рефлюксов длительностью более 5 минут. Аналогичная зависимость определена для нейрокинина А в отношении количества рефлюксов длительностью более 5 минут.

**Таблица 19.** Результаты суточной пищеводной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения больных, принявших участие в исследовании взаимосвязи концентрации молекулярных факторов сыворотки крови с клиническим течением и показателями функциональных методов исследования пищевода

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

**Таблица 20.** Результаты исследования концентраций молекулярных факторов сыворотки крови у больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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



**Таблица 21.** Результаты корреляционного анализа взаимосвязи концентраций молекулярных факторов сыворотки крови, демографическими данными, наличием рефлюкс-эзофагита и показателями суточной пищеводной рН-импедансометрии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

	возраст	пол	РЭ	ОКР	ККР	СКР	ВГЭР, п	ВГЭР, %	рН средн.	ВЭК, %	ВЭК, мин	ГЭР $\geq 5$ мин
TGF- $\alpha$	-0,132	-0,077	0,05	-0,027	-0,043	0,035	-0,092	-0,08	-0,298	0,071	0,049	0,036
IL1-RA	0,031	-0,109	-0,083	-0,084	-0,065	-0,061	-0,242	-0,263	-0,155	-0,08	-0,092	-0,072
IL-1 $\alpha$	0,104	0,031	-0,074	0,007	0,072	-0,092	-0,018	-0,008	-0,114	0,100	0,073	-0,02
TGF- $\beta 2$	0,242	-0,080	-0,030	-0,012	0,115	-0,13	0,008	-0,027	-0,140	0,139	0,155	0,225
Комплементарный фактор D	0,450	-0,081	-0,165	-0,094	-0,134	-0,028	-0,066	-0,063	0,143	-0,07	-0,057	0,09
Субстанция P	0,209	0,037	-0,013	0,258	0,178	0,156	0,24	0,127	-0,089	0,250	0,252	0,353
CTGF	-0,118	-0,118	-0,110	0,034	0,048	-0,060	-0,037	-0,064	-0,177	0,015	-0,025	-0,074
Нейрокинин A	0,243	-0,017	0,037	0,192	0,066	0,153	0,241	0,161	0,051	0,137	0,159	0,275
TGF- $\beta 1$	-0,115	-0,033	-0,196	-0,098	-0,156	0,146	-0,218	-0,252	-0,154	-0,151	-0,181	-0,066

**Таблица 22.** Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между концентрацией молекулярных факторов сыворотки крови и данными манометрии пищевода высокого разрешения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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

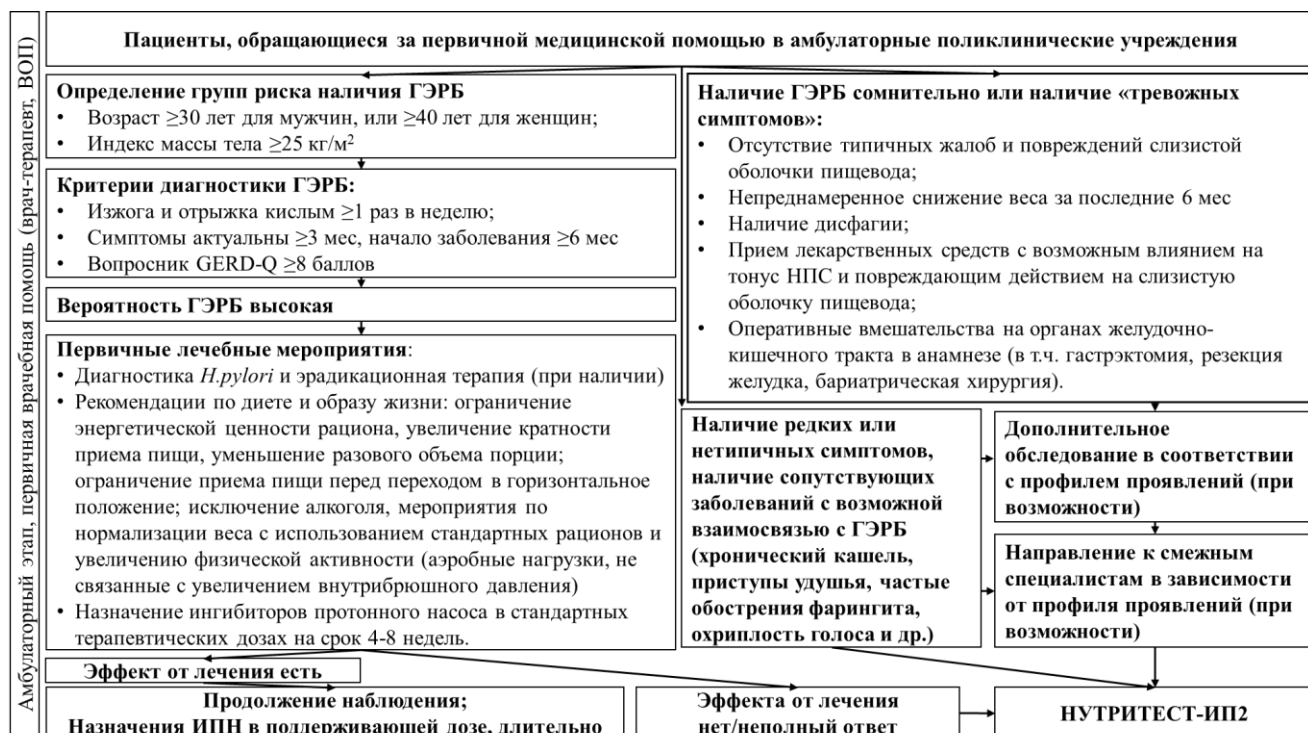
Учитывая отсутствие отличий по сывороточной концентрации нейрокинина А и субстанции Р у больных различными формами ГЭРБ, а также ввиду отсутствия достоверной корреляционной взаимосвязи концентрации этих веществ в сыворотке крови с наличием эрозивного рефлюкс-эзофагита, полученные результаты могут свидетельствовать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

### **Разработка алгоритма многоуровневой диагностики и комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

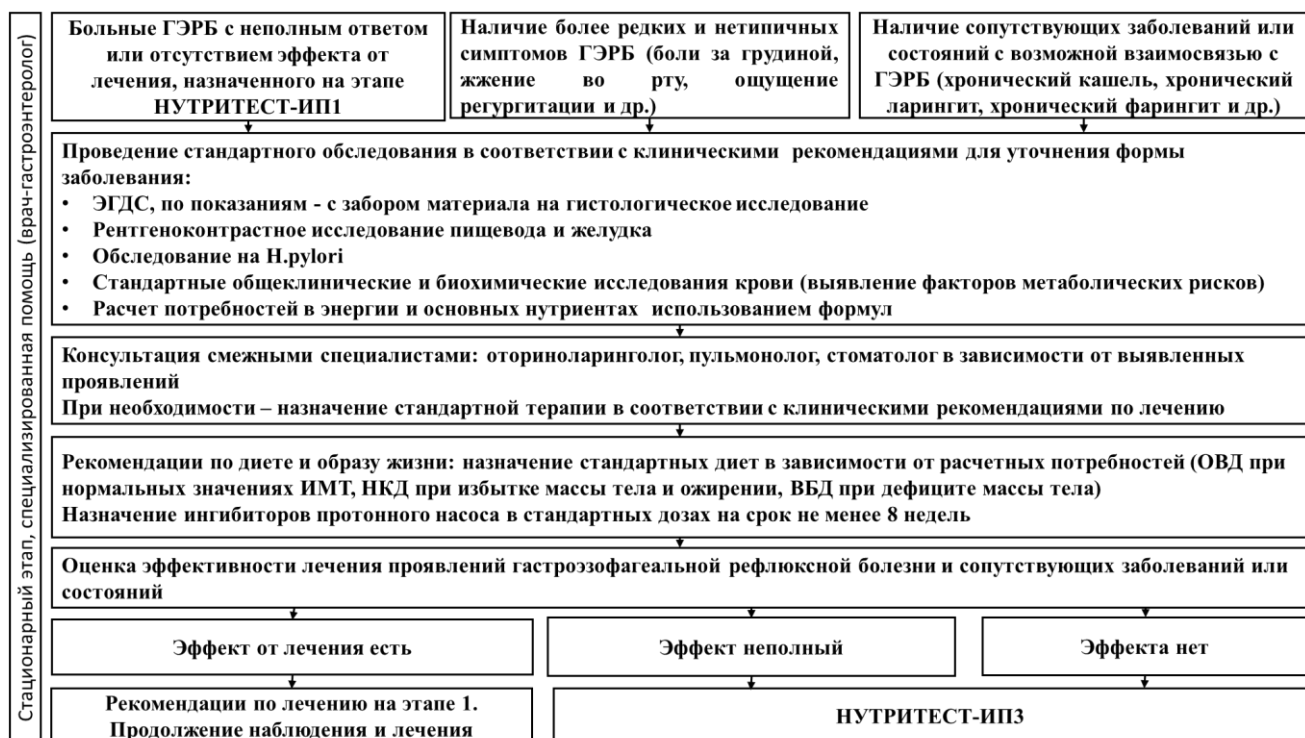
В действующих клинических рекомендациях не предполагается использование дифференцированного подхода к назначению комбинированной терапии с учетом нарушений пищевого статуса больных ГЭРБ, не учитывается этапность оказания медицинской помощи этим пациентам.

В разработанном алгоритме используются данные, полученные в ходе выполнения настоящей работы, а также предусмотрено внедрение подходов к оптимизации системы оказания медицинской помощи, реализуемой в настоящее время в нашей стране. Предложено использование этапности оказания медицинской помощи в условиях амбулаторного звена медицинской помощи, в многопрофильном стационаре и специализированном отделении медицинского учреждения федерального уровня. В соответствии с алгоритмом, предполагается учет возможных различий в клинических проявлениях заболевания, имеющих у конкретного больного, и эффективность лечебных мероприятий на предшествующих этапах. В случае неэффективности лечения на первом этапе, при наличии диагностически сложных случаев с менее типичными проявлениями или

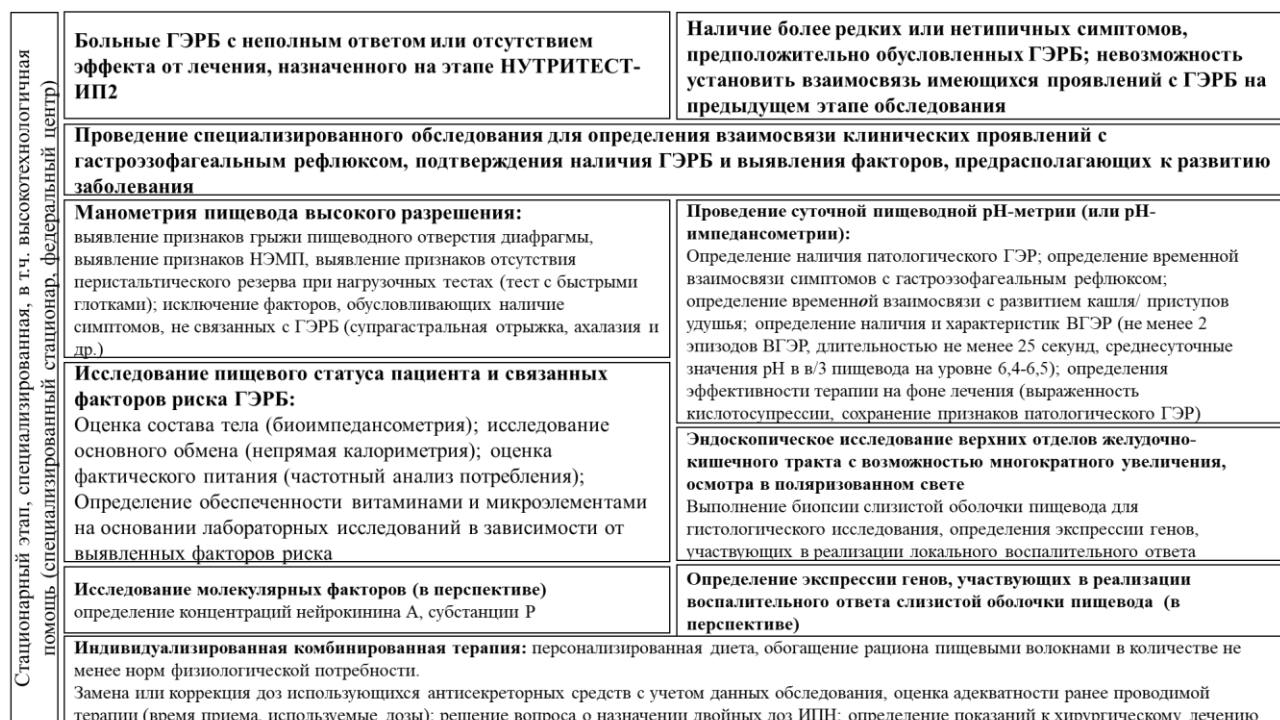
необходимости дифференциальной диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ от сопутствующих заболеваний, предполагается перевод пациента на последующие этапы оказания медицинской помощи, где имеются возможности проведения более углубленного обследования и индивидуализированной терапии.



**Рисунок 9.** Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП1



**Рисунок 10.** Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП2



**Рисунок 10.** Алгоритм многоуровневой диагностики и комбинированной терапии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Этап НУТРИТЕСТ/НУТРИКОР-ИП3

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение факторов, лежащих в основе развития заболевания является важной научной проблемой, решение которой позволяет решить задачи повышения эффективности лечения.

В ходе проведения настоящей работы удалось успешно решить поставленные задачи:

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

- выявлено, что питание является важным фактором патогенеза заболевания,

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

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

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

- показано, что развитие повреждений слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ с наличием рефлюкс-эзофагита опосредовано молекулярно-генетическими механизмами, в частности, экспрессией генов интерлейкина 18, транскрипционного фактора GATA3, которые могут стать перспективной точкой приложения при разработке новых лекарственных препаратов, например, для

лечения больных ГЭРБ с недостаточным эффектом от стандартной терапии.

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

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди взрослого городского населения России составляет 22,7%. Распространённость заболевания увеличивается с возрастом, с максимумом в возрастной группе 50-59 лет (30,8%). Частота встречаемости заболевания наиболее высокая в Уральском федеральном округе (25,7%), а в городах Сибирского федерального округа наиболее низкая (12,1%), по сравнению с другими регионами, где проводилось исследование.

2. Фактическое питание больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью характеризуется избыточной калорийностью (+26,7% в сравнении с контролем), избыточным потреблением общего жира (+30%), общего белка (+25%) и недостаточным потреблением пищевых волокон (-64,9%).

3. Для неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в отличие от рефлюкс-эзофагита, выявлена слабая прямая зависимость от потребления крахмала ( $R=0,18$ ) и алкоголя ( $R=0,28$ ). В свою очередь, для рефлюкс-эзофагита характерной особенностью было наличие обратной взаимосвязи с потреблением моно- и дисахаридов ( $R=-0,22$ ). Для обеих групп было выявлено наличие прямых достоверных взаимосвязей с энергетической ценностью рациона, потреблением общего жира и белка; и обратной зависимости – с потреблением пищевых волокон.

4. Кратность приемов пищи менее 3 за сутки сопровождается увеличением риска наличия рефлюкс-эзофагита: относительный риск составил 1,58 [95% ДИ 1,18; 2,10] в теми, кто принимал пищу 3 и более раз в сутки. Для неэрозивной формы заболевания этот фактор не играет значимой роли.

5. Приверженность персонализированной диетотерапии позволяет уменьшить риск незаживления рефлюкс-эзофагита к контрольному сроку 8 недель: относительный риск отсутствия эпителизации эрозий пищевода при следовании только лекарственной терапии составил 3,014 [95%ДИ 1,02; 8,9] в сравнении с комбинированным лечением.

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

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

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

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



TNFA, GATA3, TLR4, CD68 и средними значениями pH в пищеводе.

10. Наличие достоверной прямой взаимосвязи концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с временем экспозиции кислоты в нижней трети пищевода, количеством гастроэзофагеальных рефлюксов может свидетельствовать об участии молекулярных механизмов в патогенезе заболевания.

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В ходе работы получены новые данные о распространенности проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аспектах патогенеза и лечении заболевания, имеющие практическое значение.

С учетом полученных данных, среди лиц, обращающихся за первичной медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения целесообразно выделение групп с высокой вероятностью наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и проведение мероприятий, направленных на снижение риска развития проявлений заболевания и своевременного начала лечения. К группе с высокой вероятностью наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни следует относить пациентов в возрасте 40 лет и старше, с наличием избытка массы тела и ожирением, питание которых характеризуется уменьшением кратности приема пищи.

Рационализация питания больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с обеспечением не менее чем трехкратного приема пищи в течение суток, обеспечение энергетической ценности рациона на основании определения индивидуальной потребности в энергии, увеличение потребления пищевых волокон до норм физиологической потребности (не менее 20 г/сутки) могут являться факторами, способствующими более быстрому купированию симптомов

заболевания и заживлению повреждений слизистой оболочки пищевода. При проведении комбинированной терапии больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в качестве базовых рекомендаций по питанию возможно использование одного из вариантов стандартной диеты (низкокалорийный рацион, основной вариант стандартной диеты или высокобелковая диета с включением поликомпонентных стандартных смесей) в зависимости от исходных нарушений пищевого статуса (избыток массы тела и ожирение, нормальные показатели индекса массы тела и дефицит массы тела, соответственно).

У больных с наличием хронического фарингита, в особенности при низкой эффективности стандартной терапии, целесообразно определение наличия высокого гастроэзофагеального рефлюкса. При наличии критериев «патологического высокого гастроэзофагеального рефлюкса» – кратность эпизодов высокого гастроэзофагеального рефлюкса за сутки более трех, длительность эпизодов снижения рН более 25 сек, средние значения рН на уровне верхней трети пищевода 6,3 и менее – целесообразно назначение антисекреторной терапии, длительность которой до оценки динамики состояния должна составлять не менее 8 недель.

Определение локальной экспрессии генов, отвечающих за формирование воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, может являться перспективным методом дифференциальной диагностики в клинически неясных случаях, при подтверждении полученных результатов в более масштабных исследованиях.

Использование предложенного алгоритма многоуровневой диагностики и лечения проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может способствовать более эффективному лечению больных, уменьшению прямых и непрямых затрат здравоохранения.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**Перечень основных публикаций, в которых изложены материалы работы:

1. **Морозов С.В.**, Ворожко И.В. Взаимосвязь нейрокинина А и субстанции Р с показателями моторики пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. // *Consilium Medicum*. – 2023. – 25 (Приложение). – С.: 15 DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202120
2. **Морозов С.В.**, Сенцова Т.Б., Исаков В.А. Анализ локальной экспрессии генов провоспалительных цитокинов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и её взаимосвязи с количеством и типом гастроэзофагеальных рефлюксов. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022. – №9. - С: 65-73. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-65-73>
3. **Morozov S**, Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: Association of gene expression of inflammatory cytokines with esophageal multichannel intraluminal impedance-pH data. // *World J Clin Cases* 2022. - 10(26). – P: 9254-9263. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i26.9254
4. **Morozov S.**, Vorozhko I., Sentsova T. Local inflammatory response to gastroesophageal reflux: association of gene expression of inflammatory cytokines with multichannel intraluminal pH-impedance data. // *United European Gastroenterology Journal*. – 2022. –10 (S8). – P.:474 DOI: 10.1002/ueg2.12290
5. **Morozov S**, Kropochev V, Isakov V. Correlation analysis between major food groups' consumption and the results of 24-hours oesophageal pH-impedance studies. // *Diseases of the Esophagus*. – 2021. –34(Supplement\_1). – P: doab052.622. DOI: 10.1093/dote/doab052.622.
6. Крочев В.С., **Морозов С.В.**, Ланцева М.А., Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Анализ особенностей питания у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: результаты пилотного исследования. // *Терапевтический архив*. – 2020. – 92(8). – С: 66-72

7. **Morozov S**, Isakov V. Diet and gastroesophageal reflux. Correlation analysis // *Turk J Gastroenterol.* – 2019. – 30(Suppl 3). – P.: S805 DOI: 10.5152/tjg.2019.050919
8. Isakov V.A., **Morozov S.V.**, Pilipenko V.I. Innovative approaches to study food patterns in functional gastrointestinal disorders. // *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. – 2020. – 89 (4). – P.: 172–185.
9. **Morozov S**. Letter: dietary fibre benefits for the oesophagus—physical rather than metabolic action? // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – 49. – P.:1367–1368. DOI: 10.1111/apt.15233
10. **Морозов С.В.**, Кучерявый Ю.А., Кропочев В.С. Лечение больных эрозивным эзофагитом, современный взгляд на проблему. // *Медицинский совет.* – 2018. – 6. – С: 96-103 DOI 10.21518/2079-701X-2018-6-96-103
11. **Morozov S**, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. // *World J Gastroenterol.* – 2018. - 24(21). - P: 2291-2299. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2291
12. Коновалова М.Д., **Морозов С.В.**, Исаков В.А. Особенности питания больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Вопросы питания.* – 2016. – 85(4). – С: 35-45
13. **Морозов С.В.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении. // *Вопросы питания.* – 2013. – 82, №5 – С.10 - 22.
14. **Морозов С.В.** Роль алиментарного фактора в патогенезе и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Вопросы питания.* – 2012. – 81(4). – С.: 42-47
15. **Морозов С.В.**, Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2013. – 1. – С.: 6-12.

16. **Морозов С.В.**, Гибадуллина Л.В., Епанчинцева А.С., Исаков В.А., Свистушкин В.М. Оптимизация диагностики взаимосвязи заболеваний ЛОР органов и ГЭРБ. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – 8. – С: 8-18.
17. **Морозов С.В.**, Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль индекса массы тела в патогенезе и лечении. // *Вопросы диетологии*. – 2011. – №1(1). – С. 46-49.
18. Епанчинцева А.С., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Исаков В.А., **Морозов С.В.**, Шабаров В.Л. Фактор высокого гастроэзофагеального рефлюкса в развитии различных форм хронического фарингита. // *Российская оториноларингология*. – 2010. – 48(5). - С.: 11-15.
19. **Морозов С.В.**, Ставраки Е.С., Исаков В.А. Распространённость изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений в России. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – №12. – С. 17-23.
20. **Морозов С.В.**, Гибадуллина Л.В., Епанчинцева А.С., Исаков В.А., Свистушкин В.М. Оценка высокого гастроэзофагеального рефлюкса для диагностики оториноларингологических проявлений ГЭРБ. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – №9. – С.: 15-23.
21. Исаков В.А., **Морозов С.В.**, Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространённости Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2008. – 1. - С.: 20-30.
22. Епанчинцева А.С., Ашуров З.М., Осипенко Е.В., Державина Н.А., Исаков В.А., **Морозов С.В.**, Гибадуллина Л.В. Роль антирефлюксной терапии в комплексном лечении пациентов с доброкачественными заболеваниями гортани. // *Российская оториноларингология*. – 2008. – S3. – С: 396-399