

На правах рукописи

Крапивная Оксана Владимировна

**ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ
ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С
СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Хабаровск - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор - д.м.н., доцент, член-корреспондент РАН К.В. Жмеренецкий), на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД» (директор А.Н. Ергошин)

Научный консультант:

Алексеев Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Никонов Евгений Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ахмедов Вадим Адильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Онучина Елена Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « ____ » _____ 2018 г. в « ____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.026.01, при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, по адресу 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35).

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д208.026.01,
доктор медицинских наук, профессор **Сенькевич Ольга Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

СРК является наиболее распространенным желудочно-кишечным заболеванием, которое негативно влияет на качество жизни пациентов и сопровождается высокими затратами здравоохранения (Bellini M.T. et al, 2015). Частота СРК в популяции в среднем составляет 11,2% (Lovell R.M. et al, 2012). По данным различных исследований две трети больных СРК страдают сочетанными заболеваниями ЖКТ (Ballou S. et al, 2015; Lackner J.M. et al, 2013; Vakil N. et al, 2016). При этом частота и тяжесть симптомов СРК, кратность обращаемости за медицинской помощью, количество дней временной нетрудоспособности достоверно увеличиваются при повышении числа сочетанных гастроинтестинальных заболеваний у больных СРК (Jarbøl D.E. et al, 2017; Vakil N. et al, 2016). Метаанализ 2012 года показал, что у больных СРК вероятность развития ГЭРБ в 4 раза выше, чем у лиц без СРК (Lovell R.M. et al, 2012). По данным метаанализа 2010 года у пациентов с диспепсией, в отличие от здоровых лиц, риск развития СРК повышен в 8 раз (Ford A.C. et al, 2010). Результаты двух метаанализов показали, что у больных СРК в 4 раза чаще, чем у здоровых лиц, определяется СИБР (Shah E.D. et al, 2010; Ford A.C. et al, 2009). По данным ряда исследований СРК-3 в 30-40% случаев сочетается с функциональным запором (Wong R.K. et al, 2010) или функциональными расстройствами дефекации (Prott G. et al, 2010). Установлено, что к гастроэнтерологам и врачам общей практики достоверно чаще обращаются коморбидные больные СРК (Vakil N. et al, 2016). Однако в современных рекомендациях, в том числе Римских критериях IV, вопрос о ведении коморбидных больных СРК не решен (Lacy В.Е. et al, 2016). Определение тактики ведения больного СРК, страдающего сочетанной патологией ЖКТ, основывается, как правило, на личном опыте врача.

Единое представление о причинах и механизмах развития сочетанной патологии ЖКТ у больных СРК отсутствует (Undseth R. et al, 2016). Одни

авторы полагают, что этому способствуют общие патофизиологические механизмы, например, феномен висцеральной гиперчувствительности (Шептулин А.А. и соавт., 2010; Fujiwara Y. et al, 2014). Другие авторы связывают развитие сочетанной гастроинтестинальной патологии с высоким уровнем психологического дистресса, тревоги и соматизации (Nam S.Y. et al, 2013; Sperber A.D. et al, 2010). Существует гипотеза, согласно которой функциональные заболевания верхних и нижних этажей ЖКТ представляют собой один синдром с разными клиническими проявлениями (Gwee K.A., 2006).

Несмотря на большое количество исследований, лечение СРК остается серьезной проблемой, прежде всего, вследствие недостаточной эффективности рекомендованных схем терапии (Морозова М. А. и соавт., 2017; Distrutti E. et al, 2016). По данным литературы 40% больных СРК не удовлетворены проводимым лечением (Furnari M. et al, 2015; Drossman D.A. et al, 2009). Вопрос о назначении эффективного лечения пациентам СРК, страдающим сочетанной гастроинтестинальной патологией, остается открытым.

Таким образом, широкая распространённость сочетанной патологии ЖКТ у больных СРК, противоречивость данных о механизмах развития коморбидных гастроинтестинальных заболеваний, отсутствие обоснованного диагностического алгоритма, недостаточная эффективность стандартных схем терапии явились основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования заключалась в повышении качества диагностики и эффективности терапии отдельных форм сочетанной патологии ЖКТ у больных СРК: функциональных расстройств дефекации, ГЭРБ и СИБР.

Задачи исследования

1. Изучить частоту функциональных расстройств дефекации, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и СИБР у больных СРК.
2. Определить особенности клинической картины, предикторы и механизмы развития функциональных расстройств дефекации, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и СИБР у больных СРК.

3. Изучить взаимосвязь между особенностями клинической картины и функциональным состоянием ЖКТ у коморбидных больных СРК.

4. Оценить вклад нарушений двигательной и кислотообразующей функции ЖКТ, *H. pylori*-инфекции, воспаления низкой степени активности и изменения микрофлоры кишечника в развитие сочетанной патологии пищеварительного тракта у больных СРК.

5. Изучить частоту клинического ответа при использовании стандартных схем терапии у коморбидных больных СРК.

6. Оценить эффективность комбинированных схем терапии сочетанной патологии пищеварительного тракта у больных СРК.

7. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритмы обследования и схемы дифференцированной терапии функциональных расстройств дефекации, ГЭРБ и СИБР у больных СРК.

Научная новизна исследования заключается в разработке лечебно-диагностических подходов к сочетанной патологии ЖКТ у больных СРК. Установлено, что причиной рефрактерного запора у больных СРК является сочетанная ДД или дисфункция НАС. Показано, что БФТ является эффективным методом лечения больных СРК с рефрактерным запором независимо от варианта сочетанной функциональной аноректальной патологии. Определены достоверные предикторы эффективности БФТ у больных СРК-3 в сочетании с функциональным расстройством дефекации, наиболее значимыми из которых являются быстрый ответ на лечение, высокий дефекационный индекс, количество сеансов БФТ ≥ 5 . Разработан способ исследования причин рефрактерного запора у больных СРК (пат. 2620001), позволяющий в краткие сроки назначить лечение больным СРК-3 в сочетании с функциональным расстройством дефекации.

Выявлено, что сочетание СРК-3 с ПДС ассоциировано с недостаточной эффективностью терапии рабепразолом у больных ГЭРБ. Впервые показано, что назначение комбинации спазмолитика пинаверия бромид и

прокинетика итоприда гидрохлорида достоверно повышает эффективность терапии и улучшает качество жизни больных СРК-3 в сочетании с ПДС. Установлено, что значимым предиктором недостаточной эффективности терапии рабепразолом у больных ГЭРБ является СИБР. Разработан алгоритм ведения больных с перекрестом ГЭРБ, ФД и СРК.

Новым является выявление достоверной ассоциации между уровнем ФК и активностью неспецифического терминального илеита у больных СРК в сочетании с СИБР, что позволяет рассматривать повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) в качестве предиктора воспаления СО ТОПК и использовать его повторное определение для оценки эффективности лечения больных СРК в сочетании с СИБР. Показано, что применение длительной многокомпонентной терапии, направленной на разные звенья патогенеза, достоверно эффективнее стандартного подхода в отношении уменьшения выраженности клинической симптоматики, повышения частоты эрадикации СИБР, нормализации уровня ФК, снижения частоты рецидивов при лечении больных СРК в сочетании с СИБР (пат. 2613125).

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику алгоритмов обследования и схем дифференцированной терапии сочетанной патологии ЖКТ у больных СРК. Обоснована целесообразность применения современных методов функциональной диагностики (аноректальной манометрии с тестом выталкивания баллона, [2-хсуточного внутрипищеводного мониторинга рН](#), [манометрии пищевода](#), ВДТ с нагрузкой лактулозой) у больных СРК с целью идентификации варианта сочетанной патологии ЖКТ, определения механизмов развития и подбора эффективной индивидуальной терапии. Расширены показания к проведению БФТ у больных СРК-3, к которым относится как доказанная сочетанная ДД (Римские критерии IV), так и дисфункция НАС. Разработан способ исследования причин рефрактерного запора у больных СРК (пат. 2620001), позволяющий сократить количество проводимых диа-

гностических исследований при СРК-3 в сочетании с функциональным расстройством дефекации. Предложен алгоритм ведения больных с перекрестом ГЭРБ, ФД и СРК, предусматривающий в случае недостаточной эффективности терапии ИПП проведение интрагастрального мониторинга рН, назначение комбинированной терапии СРК-3 в сочетании с ПДС и эрадикацию СИБР с последующей оценкой эффективности проводимых мероприятий. Обоснована целесообразность определения уровня ФК до начала лечения и через 3 мес. терапии с целью идентификации подгруппы больных СРК с воспалением СО ТОПК и контроля эффективности проводимой терапии. Установлено, что одной из причин воспаления СО ТОПК у больных СРК является СИБР. Разработан способ лечения СРК-3 в сочетании с СИБР (пат. 2613125), заключающийся в назначении в течение 3-х мес. мебеверина и лактулозы в комбинации с 3 курсами последовательной терапии рифаксимином и пробиотиками. Показаны положительные клинический, противовоспалительный и противорецидивный эффекты длительной комбинированной терапии СРК в сочетании с СИБР.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

I. Для больных СРК с рефрактерным запором характерно наличие манометрических признаков сочетанного функционального аноректального расстройства, соответствующего Римским критериям ДД 1 типа или протекающего в форме дисфункции наружного анального сфинктера.

II. У большинства больных СРК в сочетании с функциональным аноректальным расстройством проведение БФТ способствует восстановлению функции НАС, что приводит к уменьшению клинических симптомов и повышению качества жизни пациентов.

III. У каждого второго больного СРК наблюдается сочетанная патология пищевода, представленная 3 основными вариантами: НЭРБ, ЭРБ и РФП.

IV. У трети больных ГЭРБ в сочетании с СРК эффективность лечения рабепразолом является недостаточной. При отсутствии ответа на терапию

рабепразолом целесообразно проведение интрагастрального мониторинга рН с оценкой продолжительности латентного периода и времени действия препарата для принятия обоснованного решения о тактике ведения данной группы пациентов.

V. СРК достоверно часто сочетается с СИБР, являющимся одной из причин развития воспалительных изменений в ТОПК, биологическим маркером которого служит повышенный уровень ФК.

VI. Длительная комбинированная фармакотерапия, включающая три курса лечения рифаксимином и пробиотиками, достоверно превосходит стандартные схемы терапии в отношении уменьшения степени тяжести СРК, повышения частоты эрадикации СИБР, увеличения доли лиц с нормальным уровнем ФК и снижения частоты рецидивов заболевания через 6 мес. наблюдения.

Личный вклад автора: планирование исследования, определение методов его выполнения, отбор и курация пациентов, оценка клинических проявлений СРК и сочетанных заболеваний с помощью специальных шкал, исследование уровня качества жизни, выполнение ВДТ, **аноректальной ма-нометрии** с тестом выталкивания баллона, манометрии пищевода, внутри-пищеводного и интрагастрального мониторинга рН с последующим анализом полученных результатов, проведение БФТ, создание базы данных, статистическая обработка результатов исследования.

Внедрение результатов работы

Алгоритмы диагностики и лечения больных СРК с сочетанной патологией ЖКТ внедрены в лечебно-диагностическую работу ЛПУ Дальневосточной железной дороги (ДВЖД), а также в программы обучения врачей на сертификационных циклах «Вопросы гастроэнтерологии» ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. Разработаны и внедрены в клиническую практику терапевтов и гастроэнтерологов ЛПУ ДВЖД способ лечения СРК-3 в

сочетании с СИБР (пат. 2613125) и способ исследования причин рефрактерного запора у больных СРК (пат. 2620001).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов научной работы определяется достаточным числом наблюдений, использованием современных методов исследования и статистического анализа. Материалы диссертационного исследования доложены на конференции, посвященной 80-летию ДВГМУ (Хабаровск, май 2010 г.), Международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Болонья, Италия, сент. 2012 г.), Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апр. 2013 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции "Пищевод 2013" (Москва, сент. 2013 г.), XIX-XXII Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, окт. 2013-2016 гг.), Международном конгрессе по нейрогастроэнтерологии и моторике (Стамбул, Турция, июнь 2015 г.), 14 Международном конгрессе по новым лекарствам и технологиям (Сеул, Ю.Корея, июнь 2016 г.), XIII Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, сент. 2016 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Результаты исследования соответствуют формуле научной специальности 14.01.04 - «внутренние болезни» и пунктам 2, 3, 5 области исследования специальности «внутренние болезни».

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 научных работ, в том числе 16 статей в рецензируемых научных изданиях, 9 материалов конференций (из них 4 - международного уровня), получено 2 патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 369 страницах машинописного текста, включает введение, 6 глав, из них 3 главы собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 634 источника

литературы (65 отечественных, 569 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 110 таблицами, 53 рисунками.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки в исследование включено 731 больных СРК (Римские критерии III) (517 женщин, средний возраст $36,5 \pm 0,3$ лет) и 116 здоровых добровольцев без симптомов поражения ЖКТ (74 женщины, средний возраст $36,4 \pm 0,8$ лет). Исследование выполнено в 3 этапа. Название этапов, количество участников, методы исследования, терапевтические подходы показаны в табл. 1.

Табл. 1 - Дизайн исследования

Этапы исследования	Основная группа	Контроль	Методы исследования	Терапевтические подходы
I. Диагностика и терапия сочетанной функциональной аноректальной патологии у больных СРК-3	Больные СРК-3 ± сочетанная аноректальная патология, n=122	Здоровые лица, n=23	Оценка симптомов, SF-36, аноректальная манометрия с тестом выталкивания баллона, время орально-цекального транзита	Биофидбэк-терапия или стандартная терапия
II. Диагностика и терапия сочетанной патологии пищевода у больных СРК	Больные СРК ± сочетанная патология пищевода, n=731	Больные ГЭРБ, n=139	Оценка симптомов, SF-36, ЭГДС, рН-метрия, Нр-статус, эзофагоманометрия, аноректальная манометрия, орально-цекальный транзит	Рабепразол, пинаверия бромид ± итоприда гидрохлорид, эрадикация Нр-инфекции
III. Диагностика и терапия больных СРК в сочетании с СИБР	Больные СРК ± СИБР, n=642	Здоровые лица, n=93	Оценка симптомов, SF-36, аноректальная манометрия, ВДТ, ФК, колоноилеоскопия с биопсией из ТОПК	Мебеверин ± лактулоза + рифаксимин + пробиотики - 3 мес. или стандартная терапия

На I этапе изучили частоту сочетанной функциональной аноректальной патологии у больных СРК-3, предикторы ее развития, оценили эффективность стандартных схем лечения и БФТ. На II этапе изучили частоту, особенности клинической картины, механизмы развития сочетанной патологии пищевода у больных СРК, оценили эффективность терапии рабепразолом у больных ГЭРБ в сочетании с СРК. Недостаточная эффективность лечения рабепразолом у трети больных с перекрестом ГЭРБ, СРК, ФД явилась причиной поиска новых терапевтических подходов, повышающих эффективность лечения данной группы пациентов. В исследовании изучено влияние терапии спазмолитиком пинаверия бромидом в комбинации с прокинетикум итоприда гидрохлоридом и эрадикации *Нр*-инфекции на клинические симптомы, качество жизни и функциональное состояние ЖКТ у данной группы больных. На III этапе изучили частоту СИБР и уровень ФК у больных СРК и здоровых лиц. Определили взаимосвязь между особенностями клинической картины, функциональным состоянием кишечника и воспалением СО ТОПК у больных СРК в сочетании с СИБР. Оценили эффективность комбинированной терапии мебеверин, лактулозой, рифаксимин и пробиотиками на клинические симптомы, эрадикацию СИБР, уровень ФК и частоту рецидивов у больных СРК в сочетании с СИБР в сравнении со стандартными схемами терапии.

Клиническую симптоматику СРК и сочетанных заболеваний изучили с помощью специальных шкал. Для оценки выраженности абдоминальной боли, вздутия живота, боли и тяжести в эпигастрии использовали ВАШ длиной 100 мм (Miller L.E., 2014). Форму стула определили с помощью Бристольской шкалы (Longstreth G.F. et al, 2006). Для оценки степени тяжести СРК использовали опросник IBS-SS (Francis C.Y. et al, 1997). Степень тяжести и общий бал запора изучили с помощью шкалы CSS (Palsson O.S. et al, 2008). Для оценки симптомов ГЭРБ использовали опросник GerdQ (Jones R. et al, 2009). Качество жизни изучили с помощью опросника

SF-36 (Ware J.E. et al, 2000). Двигательную функцию пищевода и сенсомоторную аноректальную функцию изучили с помощью стационарной манометрии на аппаратном устройстве PC Polygraf (Synectics Medical, Швеция). У всех пациентов рассчитали дефекационный индекс (отношение ректального давления во время натуживания к остаточному давлению в области НАС) (Rao S.S., 2008). Диагностику СИБР и оценку времени орально-цекального транзита провели с помощью ВДТ с лактулозой на аппаратном устройстве «Gastro+Gastrolyzer, Bedfont Scientific Ltd, Kent, UK». Диагностическим критерием СИБР считали двухступенчатое повышение уровня H_2 в выдыхаемом воздухе или увеличение уровня $H_2 \geq 12$ ppm в течение первых 30-60 минут (Полуэктова Е.А. и соавт., 2014). Двухсуточный внутрипищеводный и интрагастральный мониторинг pH выполнили с помощью аппарата «Digitrapper Mk III, Synectics Medical». Всем пациентам провели ЭГДС с определением степени повреждения СО пищевода по Лосанджелесской классификации (Lundell L.R. et al, 1999). Для оценки воспалительных изменений в ТОПК выполнили колоноилеоскопию с осмотром ТОПК и прицельным забором материала из этого отдела с последующим гистологическим исследованием. Для определения инфицированности *H. pylori* провели быстрый уреазный тест и исследование кала на антиген *H. pylori*. Количественное определение ФК выполнили иммуноферментным анализом (ELISA) с помощью стандартных наборов. БФТ с трансанальной стимуляцией провели с помощью портативного аппаратного устройства VF-107 (Vitacon, Норвегия) в течение 40-50 мин. с частотой 1 р/нед N 4-7. Динамику клинических симптомов, уровня качества жизни, показателей внутрипищеводной и аноректальной манометрии, уровня ФК, показателей ВДТ изучили до и через 1-3 мес. после окончания терапии. Через 6-18 мес. после завершения терапии повторно оценили клинические симптомы СРК.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel), Biostat-2000. Количественные переменные

представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка ($X \pm m_x$), при асимметричном распределении показателей - в виде медианы с расчетом 25 и 75 квартилей (Me (25;75)). Категориальные переменные показаны в %. Достоверность различий количественных переменных определена по критерию t Стьюдента, при наличии двух зависимых групп – по методу Вилкоксона, более двух независимых групп - по критерию Крускала-Уоллиса. В случае повторных измерений использован парный критерий Стьюдента. Для непараметрических признаков применен критерий χ^2 . При анализе зависимостей использован коэффициент корреляции Пирсона (r) или ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. При множественных сравнениях использован метод Бонферрони. Суммарная площадь под кривой ВДТ определена методом трапеций. Для вычисления ОШ проведено построение таблицы сопряженности с расчетом 95% ДИ.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

По данным литературы треть больных СРК-3 не удовлетворена проводимой терапией (Müller-Lissner S. et al, 2013). Возможной причиной низкой эффективности фармакотерапии у больных СРК-3 является сочетанная функциональная аноректальная патология, дифференцировать которую на основании клинических данных достаточно сложно (Bellini M. et al, 2015). Обследовано 122 больных СРК-3 (102 женщины, средний возраст $36,5 \pm 1,8$ лет) и 23 здоровых добровольца (22 женщины, средний возраст $37,5 \pm 2,2$ лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0,05$). По данным аноректальной манометрии с тестом выталкивания баллона у 35 (28,7%) больных СРК-3 выявлена сочетанная ДД 1 типа (Rao S.S., 2008). У больных СРК-3+ДД в отличие от СРК-3 и здоровых лиц отмечено замедление орально-цекального транзита (табл. 2). У всех больных СРК-3 и СРК-3+ДД диагностированы нарушения ректальной сенсорной функции в

виде низкого уровня максимально переносимого объема и сниженной податливости к растяжению баллоном (табл. 3).

Табл. 2 - Орально-цекальный транзит у больных 2 групп, здоровых лиц

Показатель, $X \pm m_x$	Здоровые	СРК-3	СРК-3+ДД	p
№ группы	1	2	3	$p_{1/2}=0,839$
Время орально-цекального транзита, мин.	126,2 $\pm 4,2$	125,1 $\pm 3,3$	145,0 $\pm 5,2$	$p_{1/3}=0,015$ $p_{2/3}=0,002$

Табл.3 - Ректальная сенсорная функция у больных 2-х групп, здоровых лиц

Показатель, $X \pm m_x$	Здоровые	СРК-3	СРК-3+ДД	p
№ группы	1	2	3	
Максимально переносимый объем, мл	280,5 $\pm 22,3$	209,6 $\pm 8,4$	199,2 $\pm 9,5$	$p_{1/2,1/3} < 0,0001$ $p_{2/3} = 0,477$
Податливость к растяжению, мл/мм рт. ст.	13,0 $\pm 2,0$	5,0 $\pm 0,1$	6,1 $\pm 0,3$	$p_{1/2, 1/3, 2/3} < 0,0001$

Сочетанная ДД способствовала формированию более тяжелых запоров у больных СРК-3. Общий балл запора у пациентов СРК-3+ДД был достоверно выше, чем у больных СРК-3 ($4,3 \pm 0,2$ и $3,5 \pm 0,2$, соответственно, $p=0,020$), частота стула – значимо ниже ($1,2 \pm 0,2$ и $2,8 \pm 0,2$ р/нед, $p < 0,0001$). Тяжесть запора по шкале CSS у пациентов СРК-3+ДД составила $12,4 \pm 1,2$ балла в сравнении с $8,6 \pm 0,7$ баллами у больных СРК-3 ($p=0,005$). Пациенты СРК-3+ДД в 6 раз чаще, чем больные СРК-3, использовали мануальные манипуляции во время дефекации (в 25,7 и 4,6% случаев, $p=0,002$). Выраженность абдоминальной боли, частота и тяжесть метеоризма достоверно не различались между группами ($p > 0,05$). Качество жизни у больных СРК-3+ДД было ниже, чем у больных СРК-3, но различия не достоверны ($p > 0,05$). Значимыми предикторами ДД у больных СРК-3 явились тяжесть запора > 11 баллов (ОШ 9,68, 95%ДИ 3,95-23,73 $p < 0,0001$), применение мануальных манипуляций во время дефекации (ОШ 7,18, 95% ДИ 2,04-25,26, $p=0,002$), анамнез СРК-3 ≥ 10 лет (ОШ 4,77, 95% ДИ 2,06-11,06, $p < 0,0001$).

В течение $2,8 \pm 0,1$ мес. больные 2-х групп получали комбинированную фармакотерапию, включавшую мебеверин $0,4$ г/сут. или пинаверия бромид $0,2$ г/сут., и лактулозу в индивидуально подобранной дозе. Средняя доза лактулозы в группе СРК-3+ДД составила $49,4 \pm 5,7$ мл, в группе СРК-3 $-25,3 \pm 4,3$ мл, $p=0,003$. Пациентам с отсутствием стула в течение 48 ч. дополнительно назначали свечи с глицерином. Если стул отсутствовал в течение 72 ч., рекомендовали выполнить очистительную клизму, а при отсутствии стула 96 ч. назначали бисакодил $0,01$ г per os. Больные СРК-3+ДД достоверно чаще использовали свечи с глицерином, клизмы и бисакодил, чем пациенты с СРК-3 ($p < 0,0001$). После лечения у 60% больных обеих групп отмечено уменьшение частоты и выраженности метеоризма, абдоминальной боли ($p > 0,05$). У 69% больных СРК-3 увеличилась частота стула с $3,6 \pm 0,1$ до $5,8 \pm 0,1$ р/нед ($p < 0,0001$), улучшилась форма стула, снизился общий балл и тяжесть запора ($p < 0,0001$), что привело к повышению качества жизни. У больных СРК-3 с положительной клинической динамикой отмечалось уменьшение времени орально-цекального транзита (с $124,7 \pm 2,5$ до $114,9 \pm 2,3$ мин., $p=0,010$), повышение уровня максимально переносимого объема (до $222,0 \pm 10,2$ мл, $p < 0,0001$) и податливости к растяжению (до $11,4 \pm 1,6$ мл/мм. рт. ст., $p < 0,0001$). У больных СРК-3+ДД частота и форма стула, общий балл и тяжесть запора после лечения не изменились ($p > 0,05$), сохранялись манометрические признаки ДД, замедление времени орально-цекального транзита. Персистенция симптомов запора на фоне нарушенной функции кишечника сопровождалась низким уровнем качества жизни больных СРК-3+ДД. Следует отметить, что устойчивый к фармакотерапии запор отмечался не только у пациентов СРК-3+ДД, но и у 27 (31%) больных СРК-3 без ДД. У данной группы больных частота стула после лечения не изменилась ($1,1 \pm 0,1$ р/нед, $p=0,563$), сохранялись длительные натуживания во время дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника. Для уточнения патофизиологических механизмов развития рефрактерного за-

пора мы сравнили исходные показатели аноректальной манометрии у больных СРК-3 без ДД с соответствующими показателями здоровых лиц и больных СРК-3+ДД. В отличие от здоровых лиц, у больных СРК с рефрактерным запором выявлен гипертонус НАС и недостаточное его расслабление во время натуживания (группа СРК-3+дисф. НАС) (табл. 4). При этом дисфункция НАС не соответствовала общепринятым критериям функционального расстройства дефекации (Rao S.S., 2008), но могла быть причиной рефрактерных запоров у больных СРК.

Табл. 4 - Манометрические особенности функции НАС у больных СРК-3 с дисф. НАС в сравнении с больными СРК-3+ДД и здоровыми лицами

Показатель, мм рт. ст., $X \pm m_x$	Здоровые	СРК-3+ дисф. НАС	СРК-3 +ДД	p
N группы	1	2	3	
Базальный тонус НАС	37,2 $\pm 1,6$	54,4 $\pm 2,6$	59,2 $\pm 4,4$	$p_{1/2,1/3} < 0,0001$, $p_{2/3} = 0,387$
Ректальное давление при натуживании	99,6 $\pm 11,9$	90,4 $\pm 4,6$	103,0 $\pm 10,5$	$p_{1/2} = 0,442$, $p_{1/3} = 0,835$ $p_{2/3} = 0,323$
Остаточное давление в области НАС во время натуживания	8,3 $\pm 1,5$	25,0 $\pm 2,6$	95,8 $\pm 2,9$	$p_{1/2, 1/3, 2/3} < 0,0001$
Дефекационный индекс	12,0 $\pm 3,4$	3,6 $\pm 1,1$	1,0 $\pm 0,1$	$p_{1/2} = 0,002$, $p_{2/3} = 0,010$ $p_{1/3} < 0,0001$

Время орально-цекального транзита у больных СРК-3+дисф. НАС и СРК-3+ДД достоверно не различалось ($147,4 \pm 6,0$ и $145,0 \pm 5,2$ мин, соответственно, $p = 0,763$). Пациенты 2-х групп были сопоставимы по возрасту, полу, давности СРК-3, частоте и тяжести большинства клинических симптомов. Но пациенты СРК-3+ДД, в отличие от больных СРК-3+дисф. НАС, имели более плотную консистенцию стула по Бристольской шкале ($1,3 \pm 0,10$ в сравнении с $1,6 \pm 0,05$, $p = 0,017$) и достоверно чаще применяли мануальные манипуляции во время дефекации (в 25,7% случаев в сравнении с 3,7%, $p = 0,033$). Таким образом, у всех больных СРК с рефрактерным

запором по данным аноректальной манометрии диагностировано нарушение функции НАС, которое в 56,5% случаев соответствовало Римским критериям ДД (Rao S.S., 2008). По мнению S.K. Ratuapli (2013), в современных классификациях не отражены все возможные варианты функциональной аноректальной патологии. Мы склонны рассматривать выявленную дисфункцию НАС у больных СРК как неклассифицируемый вариант функционального расстройства дефекации. Общность механизмов развития позволила нам провести больным 2-х групп БФТ для лечения рефрактерных запоров. Всем пациентам выполнили $5,8 \pm 0,5$ сеансов БФТ. После завершения БФТ пациентов наблюдали в течение 15 мес. БФТ считали эффективной при повышении частоты стула >3 р/нед. Эффективность БФТ через 15 мес. составила 62,9% в группе СРК-3+дисф. НАС, 57,1% в группе СРК-3+ДД ($p=0,795$). У больных 2-х групп отмечено достоверное уменьшение общего балла и тяжести запора, частоты и тяжести метеоризма, абдоминальной боли (табл. 5). У 76,5% больных СРК-3+дисф. НАС и 55% больных СРК-3+ДД уменьшились длительные натуживания, у 75% больных СРК-3+ДД и 88,2% больных СРК-3+дисф.НАС - чувство неполного опорожнения кишечника, у 77,7% больных СРК-3+ДД и всех больных СРК-3+дисф. НАС - потребность в мануальных манипуляциях. Межгрупповые различия после БФТ в доле пациентов с клиническим эффектом недостоверны ($p>0,05$). У больных с улучшением отмечено достоверное повышение качества жизни. После успешной БФТ у пациентов 2-х групп выявлено улучшение функции НАС. У больных СРК-3+ДД базальное давление НАС уменьшилось с $59,1 \pm 5,4$ до $39,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p<0,0001$). Давление в области НАС при натуживании снизилось до $22,3 \pm 3,5$ мм рт. ст. Процент релаксации НАС составил $43,1 \pm 1,1\%$. Наблюдалось достоверное повышение дефекационного индекса с $1,1 \pm 0,1$ до $3,8 \pm 0,3$, $p<0,0001$. У больных СРК-3+дисф. НАС отмечено уменьшение остаточного давления в области НАС при натуживании с $29,9 \pm 2,4$ до $12,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p=0,004$).

Процент релаксации НАС повысился с $47,5 \pm 1,9$ до $67,5 \pm 1,7\%$ ($p=0,005$). Базальный тонус НАС снизился с $56,9 \pm 3,8$ до $37,9 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p<0,0001$). Выявлено повышение дефекационного индекса с $2,9 \pm 0,2$ до $7,5 \pm 0,2$ ($p<0,0001$). Улучшение функции НАС у больных 2-х групп сопровождалось нормализацией времени орально-цекального транзита.

Табл. 5 - Клиническая эффективность БФТ

Клинический симптом	Период наблюдения	СРК-3 +ДД	СРК-3 +дисф.НАС	p
Частота стула, $X \pm m_x$	До БФТ	$1,0 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	0,487
	Через 15 мес.	$4,3 \pm 0,1^*$	$4,5 \pm 0,1^*$	0,169
Общий балл запора, $X \pm m_x$	До БФТ	$4,2 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,3$	0,096
	Через 15 мес.	$1,8 \pm 0,2^*$	$1,5 \pm 0,2^*$	0,299
Тяжесть запора, баллы, $X \pm m_x$	До БФТ	$11,9 \pm 0,9$	$9,9 \pm 0,5$	0,073
	Через 15 мес.	$5,1 \pm 0,1^*$	$4,8 \pm 0,2^*$	0,169
Форма стула по Бри-стольской шкале, $X \pm m_x$	До БФТ	$1,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	0,169
	Через 15 мес.	$2,1 \pm 0,1^*$	$2,5 \pm 0,2^*$	0,070
Метеоризм по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	До БФТ	$52,1 \pm 1,9$	$50,9 \pm 2,7$	0,712
	Через 15 мес.	$19,5 \pm 2,3^*$	$21,1 \pm 1,2^*$	0,562
Метеоризм, n (%)	До БФТ	15 (75,0)	11 (64,7)	0,719
	Через 15 мес.	5 (25,0)*	4 (36,3)*	1,000
Абдоминальная боль по ВАШ, мм, $X \pm m_x$	До БФТ	$55,1 \pm 1,9$	$53,4 \pm 2,2$	0,560
	Через 15 мес.	$20,7 \pm 1,9^*$	$19,2 \pm 1,9^*$	0,583
Абдоминальная боль, n (%)	До БФТ	20 (100,0)	17 (100,0)	-
	Через 15 мес.	5 (25,0)*	4 (23,5)*	1,000

Примечание - *- $p<0,001$ в сравнении с показателями до БФТ

Таким образом, у больных СРК-3+дисф. НАС отмечено практически полное восстановление функции НАС. Единственным манометрическим показателем, который достоверно отличался от соответствующего показателя у здоровых лиц, явился процент релаксации НАС ($67,5 \pm 1,7\%$ против $77,6 \pm 0,9\%$, $p<0,0001$). У больных СРК-3+ДД, несмотря на значительное улучшение функции НАС, полного ее восстановления не наблюдалось. Процент релаксации НАС во время натуживания у больных СРК-3+ДД

(43,1±1,1%) был достоверно ниже, чем у здоровых лиц (77,6±0,9%, $p<0,0001$) и больных СРК-3+дисф. НАС (67,5±1,7%, $p<0,0001$). Сохранялся повышенный уровень остаточного давления в области НАС (22,3±3,5 мм рт. ст. в сравнении с 8,3±1,5 мм рт. ст. у здоровых лиц, $p<0,0001$). По результатам нашего исследования и данным литературы (Ahadi T. et al, 2014), основным патогенетическим механизмом эффективности БФТ у больных СРК явилось улучшение функции НАС, что приводило к нормализации времени кишечного транзита. Достоверными предикторами эффективности БФТ явились быстрый ответ на БФТ (ОШ 11,02, 95% ДИ 3,32-36,57, $p<0,0001$), дефекационный индекс $>1,5$ (ОШ 5,02, 95% ДИ 1,68-15,04, $p=0,004$) и количество сеансов БФТ ≥ 5 (ОШ 3,37, 95% ДИ 1,13-10,02, $p=0,049$). Быстрый ответ на БФТ в виде появления самостоятельного стула после 1-ого сеанса БФТ оказался наиболее значимым предиктором эффективности БФТ. Стойкая нормализация стула через 15 мес. после БФТ отмечена у 81% больных с быстрым ответом на БФТ и лишь у 19% пациентов без такового ($p<0,0001$). Следует отметить, что ни в одном из опубликованных исследований не изучался быстрый ответ на БФТ в качестве предиктора эффективности лечения. У больных СРК-3 без быстрого ответа значимыми прогностическими факторами эффективности БФТ явились высокий дефекационный индекс и количество сеансов БФТ ≥ 5 . Дефекационный индекс напрямую зависел от ректального давления во время натуживания. В работе L. Shim (2011) показано, что высокое ректальное давление является достоверным предиктором ответа на БФТ. Основываясь на полученных результатах, мы разработали способ исследования причин рефрактерного запора при СРК (пат. 2620001), который включен в общий алгоритм ведения больных СРК-3 в сочетании с функциональной аноректальной патологией (рис. 1). Согласно разработанному алгоритму больному СРК-3 при наличии предикторов ДД проводили аноректальную манометрию с тестом выталкивания баллона. При выявлении манометрических

критериев функциональной аноректальной патологии больному СРК-3 выполняли 5-7 сеансов БФТ. В случае отсутствия предикторов ДД больному СРК-3 назначали стандартное лечение в течение 3 мес. При персистенции симптомов запора проводили один сеанс БФТ, при положительном результате которого выполняли еще 5-7 сеансов БФТ. В случае отсутствия быстрого ответа на лечение или других предикторов эффективности БФТ больного СРК-3 направляли на исследование времени кишечного транзита. Такой же тактики придерживались и при отсутствии ответа на БФТ.

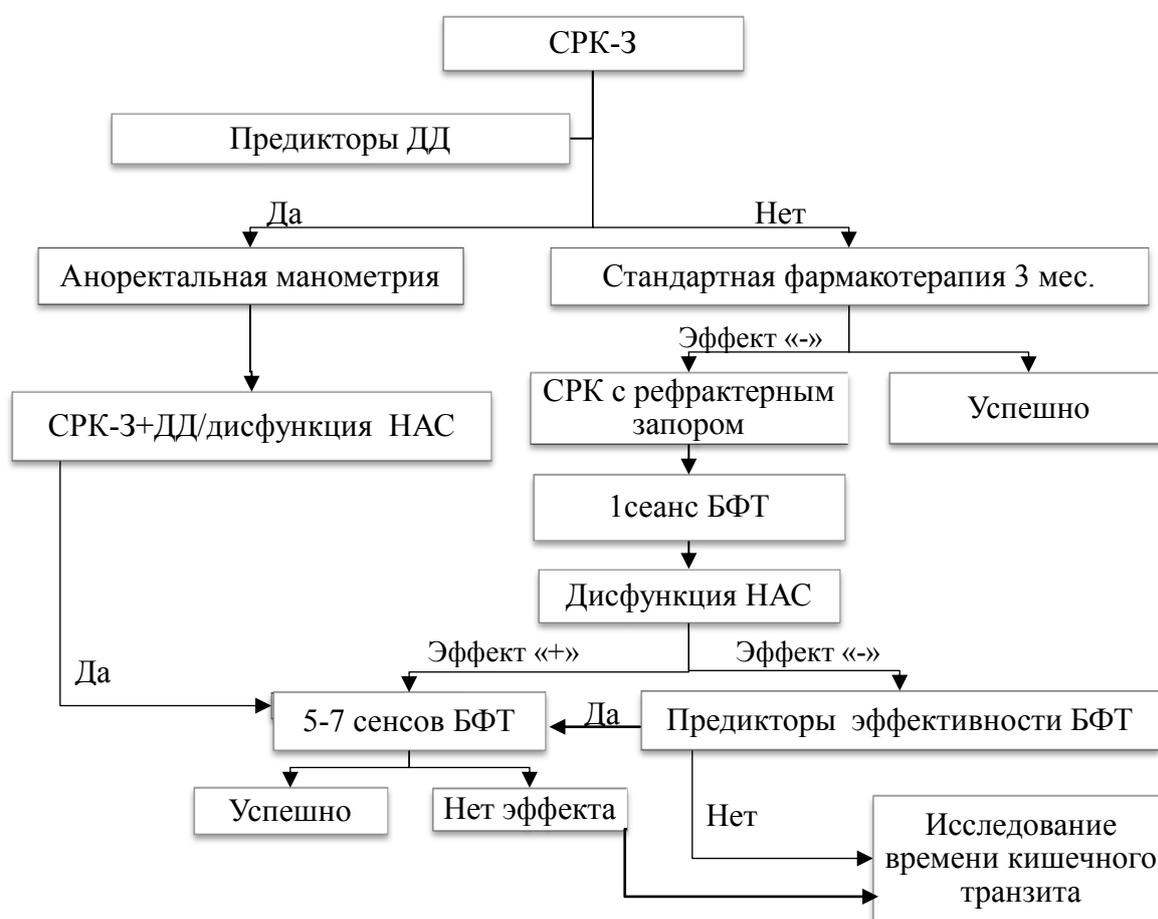


Рис. 1 - Тактика ведения больных СРК-3 в сочетании с функциональной аноректальной патологией

В эпидемиологических исследованиях показано частое сочетание СРК и ГЭРБ (Lovell R.M. et al, 2012). Однако авторы большинства исследований оценивали частоту ГЭРБ на основании жалоб больных и данных

ЭГДС без каких-либо попыток разграничить ГЭРБ и РФП (De Bortoli N. et al, 2013). По современным представлениям к РФП относятся функциональная изжога и гиперсенситивный рефлюксный синдром (Aziz Q. et al, 2016). Удельный вес больных с РФП, НЭРБ и ЭРБ при СРК не определен, предикторы развития коморбидной патологии пищевода недостаточно изучены, тактика ведения больных СРК с сочетанной патологией пищевода не разработана. Обследовано 731 больных СРК (517 женщин, средний возраст $36,5 \pm 0,3$ лет) и 139 больных с симптомами ГЭРБ (64 женщины, средний возраст $44,2 \pm 1,1$ лет). Всем больным провели ЭГДС. Пациентам с клиникой ГЭРБ и отсутствием патологии пищевода по данным ЭГДС выполнили 2-х суточную рН-метрию пищевода. У 45,3% (n=331) больных СРК обнаружена сочетанная патология пищевода: в 26,3% (n=87) случаев - ЭРБ, в 51,4% (n=170) - НЭРБ, в 22,3% (n=74) - РФП. Среди больных с клиникой ГЭРБ без сопутствующего СРК, в 56,8% (n=79) случаев выявлена ЭРБ, в 34,5% (n=48) - НЭРБ, в 8,6% (n=12) - РФП. У больных СРК достоверно чаще встречалась НЭРБ ($p=0,001$), а ЭРБ протекала в легкой форме: эрозивный рефлюкс-эзофагит ст. «А» выявлен в 81,6% случаев при СРК и 56,9% случаев у лиц без СРК ($p<0,0001$). РФП достоверно чаще диагностировано у больных СРК, чем без СРК ($p<0,0001$). Сопутствующая ФД, симптомы которой маскировали клинические проявления ГЭРБ, значительно чаще наблюдалась у больных ГЭРБ в сочетании с СРК (64,9%), чем без СРК (47,2%, $p=0,001$).

Для определения предикторов развития сочетанной патологии пищевода больные СРК были разделены на 4 группы (табл. 6): ЭРБ+СРК (n=87), НЭРБ+СРК (n=170), РФП+СРК (n=74) и СРК (n=400). Доля больных мужского пола была достоверно выше в группе ЭРБ+СРК ($p=0,008$). Не отмечено значимых различий между группами в возрасте, частоте курения и употребления алкоголя ($p>0,05$). Доля лиц с $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ была достоверно выше среди больных СРК с сочетанной патологией пищевода ($p<0,017$).

Больные с морбидным ожирением встречались значительно чаще в группе ЭРБ+СРК ($p < 0,0001$). Пациенты с анамнезом СРК >5 лет достоверно чаще страдали сочетанной патологией пищевода ($p < 0,017$). Различия в частоте Нр-инфекции между больными НЭРБ+СРК и СРК были достоверны ($p = 0,001$). Инсомния, головная боль, тошнота выявлены в 2 раза чаще у пациентов НЭРБ+СРК, РФП+СРК, чем у больных СРК ($p < 0,0001$).

Табл. 6 - Клинико-анамнестические данные больных СРК 4-х групп

Показатель	ЭРБ +СРК	НЭРБ +СРК	РФП +СРК	СРК	p		
					1/4	2/4	3/4
№ группы	1	2	3	4	1/4	2/4	3/4
Женщины/ мужчины, n	51/ 36	127/ 43	53/ 21	294/ 106	0,008	0,845	0,848
Средний возраст, годы, $X \pm m_x$	37,1 $\pm 0,1$	36,0 $\pm 0,1$	36,8 $\pm 0,3$	36,5 $\pm 0,5$	0,577	0,516	0,798
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , %	55,2	40,6	43,2	27,2	$< 0,0001$	0,002	0,009
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	32,2	15,9	14,9	10,3	$< 0,0001$	0,079	0,335
Курение, %	19,5	16,5	18,9	14,0	0,252	0,527	0,359
Анамнез СРК >5 лет, %	47,1	54,7	48,6	31,0	0,006	$< 0,0001$	0,005
Нр-инфекция, %	50,6	51,8	40,5	37,0	0,026	0,001	0,655
Отрыжка, %	44,8	60,0	66,2	19,7	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Тошнота, %	31,0	46,5	55,4	29,7	0,914	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Инсомния, %	28,7	41,8	47,3	26,3	0,733	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Симптомы ФД, %	62,1	66,5	71,6	41,5	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$

ФД и отрыжка воздухом достоверно чаще отмечались в группах ЭРБ+СРК, НЭРБ+СРК, РФП+СРК, чем СРК ($p < 0,0001$). ПДС преобладал в группе РФП+СРК, СЭБ - в группе НЭРБ+СРК. Достоверных различий между группами в частоте СРК-З и СРК-Д не выявлено ($p > 0,05$). Во всех группах преобладал СРК-З. Изжога достоверно чаще отмечалась в группе РФП+СРК (в 90,5% случаев), чем ЭРБ+СРК (30%, $p < 0,0001$) или НЭРБ+СРК (50%, $p < 0,0001$). Степень тяжести изжоги существенно не различалась между группами ($p > 0,05$), что согласуется с данными E. Savarino

и соавт. (2009). Таким образом, наличие изжоги не имело высокой диагностической ценности для диагностики ГЭРБ при СРК, поскольку изжога была более характерна для больных СРК в сочетании с РФП. Наиболее значимыми предикторами сочетанной патологии пищевода явились анамнез СРК >5 лет (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,23-3,17, $p=0,006$), ФД (ОШ 2,95, 95% ДИ 1,47-5,89, $p<0,0001$), частая отрыжка воздухом (ОШ 3,30, 95% ДИ 2,02-5,38, $p<0,0001$). Дополнительным предиктором ЭРБ у больных СРК явилась избыточная масса тела (ОШ 4,15, 95%ДИ 2,38-7,23, $p<0,0001$), НЭРБ - Нр-позитивный статус (ОШ 1,83, 95%ДИ 1,27-2,63, $p=0,001$) и инсомния (ОШ 2,02, 95%ДИ 1,38-2,87, $p<0,0001$), РФП - ПДС (ОШ 5,16, 95%ДИ 3,00-8,86, $p<0,0001$). Диагностическая значимость комплекса клинико-анамнестических данных была недостаточной для достоверного определения варианта патологии пищевода при СРК, что согласуется с результатами работ С.Н.Lim (2014), Y.W.Noh (2010). Но при выявлении предикторов сочетанной патологии пищевода больным СРК показано углубленное обследование с проведением 2-х суточной рН-метрии пищевода.

По данным сравнительного анализа пациенты с коморбидной патологией пищевода страдали более тяжелыми формами СРК и ФД (табл. 7). Самая сильная прямая корреляция наблюдалась между вариантом поражения пищевода у больных СРК и тяжестью метеоризма ($r_s=0,410$, $p<0,0001$). По данным литературы одной из причин метеоризма при СРК является СИБР (Lacy В.Е. et al, 2015). Однако частота СИБР между больными 4 групп достоверно не различалась. Другим патофизиологическим механизмом метеоризма считается гиперчувствительность к растяжению кишечника (Agrawal А. et al, 2008). Мы сравнили показатели максимально переносимого объема и податливости к растяжению у больных 4-х групп. Эти показатели лучше всего характеризуют висцеральную гиперчувствительность при СРК (Keszthelyi D. et al, 2012). Коморбидные больные СРК име-

ли более низкий уровень максимально переносимого объема и податливости к растяжению ($p < 0,017$) (табл. 8).

Табл. 7 - Выраженность симптомов СРК и ФД у больных 4 групп

Показатель, $X \pm m_x$	ЭРБ +СРК	НЭРБ +СРК	РФП +СРК	СРК	p
№ группы	1	2	3	4	
Абдоминальная боль по ВАШ, мм	57,0 $\pm 2,1$	55,4 $\pm 1,3$	56,9 $\pm 2,1$	50,6 $\pm 1,1$	$p_{1/4}=0,013$, $p_{2/4}=0,011$ $p_{3/4}=0,021$
Метеоризм по ВАШ, мм	56,2 $\pm 2,6$	52,6 $\pm 1,3$	50,9 $\pm 1,1$	47,3 $\pm 1,0$	$p_{1/4} < 0,0001$, $p_{2/4}=0,002$ $p_{3/4}=0,140$
Тяжесть запора, баллы	11,1 $\pm 0,4$	10,9 $\pm 0,2$	11,9 $\pm 0,9$	9,1 $\pm 0,2$	$p_{1/4,2/4,3/4} < 0,0001$
Тяжесть диареи, баллы	2,6 $\pm 0,3$	3,0 $\pm 0,1$	2,3 $\pm 0,2$	3,5 $\pm 0,1$	$p_{2/4}=0,004$ $p_{1/4,3/4} < 0,0001$
Боль в эпигастрии по ВАШ, мм	46,8 $\pm 1,2$	48,9 $\pm 1,1$	36,0 $\pm 2,5$	41,0 $\pm 1,4$	$p_{1/4}=0,042$, $p_{2/4} < 0,0001$ $p_{3/4}=0,136$
Тяжесть в эпига- стрии по ВАШ, мм	38,4 $\pm 2,3$	46,3 $\pm 1,6$	47,1 $\pm 2,2$	39,4 $\pm 1,8$	$p_{1/4}=0,779$, $p_{2/4}=0,005$ $p_{3/4}=0,009$
Раннее насыщение по ВАШ, мм	46,8 $\pm 2,4$	37,3 $\pm 2,5$	42,7 $\pm 2,3$	18,9 $\pm 2,1$	$p_{1/4,2/4,3/4} < 0,0001$

Табл. 8 - Сенсорная функция прямой кишки у больных СРК 4-х групп

Показатель, $X \pm m_x$	СРК+ ЭРБ	СРК+ НЭРБ	СРК+ РФП	СРК	p
№ группы	1	2	3	4	
Максимально перено- симый объем, мл	170,0 $\pm 2,7$	184,4 $\pm 8,1$	162,5 $\pm 7,8$	214,2 $\pm 11,5$	$p_{1/4}=0,016$, $p_{2/4}=0,048$ $p_{3/4}=0,019$
Податливость к рас- тяжению, мл/мм рт. ст.	4,3 $\pm 0,2$	3,9 $\pm 0,5$	4,0 $\pm 0,2$	5,9 $\pm 0,4$	$p_{1/4}=0,014$, $p_{2/4}=0,002$ $p_{3/4}=0,013$

Мы полагаем, что повышенная чувствительность прямой кишки к растяжению является локальным проявлением висцеральной гиперчувствительности всего ЖКТ у больных СРК. По данным работы R.S. Mudipalli (2007) больные СРК имеют низкий порог восприятия боли в прямой кишке одновременно с достоверно более низким порогом восприятия боли в пищеводе. Общность патофизиологических механизмов счита-

ется основной причиной частого развития сочетанной патологии пищевода у больных СРК (De Bortoli N. et al, 2013).

В исследовании проведен анализ 2-х суточного мониторинга рН у больных НЭРБ (n=27), НЭРБ+СРК (n=32), НЭРБ+СРК+ФД (n=55) (табл. 9). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, вариантам СРК ($p>0,05$). У больных НЭРБ+СРК+ФД процент времени с $pH<4$ в пищеводе был наибольшим ($p<0,05$). Показатель DeMeester был достоверно выше в группах НЭРБ+СРК, НЭРБ+СРК+ФД, чем НЭРБ ($p<0,0001$), что, вероятно, связано с замедленным химическим клиренсом на фоне нарушенной моторики пищевода у больных СРК (Алексеев С.А. и соавт., 2005). Среди больных НЭРБ с сочетанной патологией ЖКТ отмечено достоверное повышение доли лиц с выраженными ДГР (37,5%, 34,5% и 7,5% в группах НЭРБ+СРК, НЭРБ+ФД+СРК и НЭРБ, $p<0,017$). ДГР считали выраженными при их общей продолжительности $>10\%/24$ ч. (Сторонова О.А. и соавт., 2015). По данным литературы (Arai K. et al, 2008) наличие выраженных ДГР считается одной из причин снижения биодоступности ИПП, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. По результатам исследования замедление орально-цекального транзита способствовало развитию ДГР у больных НЭРБ в сочетании с СРК. В ходе выполнения рН-метрии пациенты вели дневники с указанием времени появления симптомов. Наиболее распространенными симптомами явились изжога и отрыжка воздухом. Временная связь между данными симптомами и эпизодами ГЭР выражена с помощью SI, который считали положительным, если доля симптомов, вызванных ГЭР, составила $\geq 50\%$ от общего числа симптомов за 24 ч. (Hirano I. et al, 2007). $SI\geq 50\%$ для изжоги чаще отмечался у больных НЭРБ (85% случаев), чем НЭРБ+СРК (50%, $p=0,034$) и НЭРБ+ФД+СРК (53,3%, $p=0,032$). Доля лиц с $SI\geq 50\%$ для отрыжки воздухом была достоверно выше среди больных НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК, чем НЭРБ (91,3%, 84,1%, 40,0%, соответственно, $p<0,017$). Таким образом, для больных

НЭРБ в сочетании с СРК характерно достоверное повышение индекса DeMeester, увеличение доли лиц с выраженными ДГР, наличие тесной связи отрыжки воздухом с ГЭР.

Табл. 9 - Анализ внутрипищеводного мониторинга рН у больных НЭРБ

Показатель, Ме(25;75)/24ч.	НЭРБ	НЭРБ +СРК	НЭРБ+ ФД+СРК	р
№ группы	1	2	3	
Время с рН<4 в пищеводе, %	6,4 (6,3; 13,4)	6,3 (5,8; 12,2)	9,3 (7,0; 15,5)	$p_{1/2}=0,924$ $p_{1/3}=0,040, p_{2/3}=0,049$
Число кислых ГЭР, n	91,0 (64,5;110,0)	87,0 (51,0;88,0)	88,0 (64,0;110,0)	$p_{1/2}=0,022,$ $p_{1/3}=0,910, p_{2/3}=0,057$
Показатель DeMeester	24,1 (14,9; 28,8)	27,9 (24,5;67,1)	37,3 (27,6; 64,7)	$p_{1/2, 1/3}<0,0001,$ $p_{2/3}=0,385$

На протяжении 4 нед. 65 больных ЭРБ в сочетании с СРК (у 46 больных СРК-3, у 19 – СРК-Д) и 46 больных ЭРБ без СРК принимали рабепразол в дозе 20 мг/сут. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ст. тяжести ЭРБ (ст. «А»), вариантам ФД, частоте СИБР ($p>0,05$). По данным суточной рН-метрии желудка, проведенной на 5 день лечения, латентный период рабепразола составил $4,9\pm 0,6$ ч. у больных ЭРБ+ФД+СРК и $1,4\pm 0,3$ ч. у пациентов ЭРБ ($p<0,0001$). Продолжительность времени действия рабепразола у больных ЭРБ+ФД+СРК была достоверно меньше ($9,1\pm 0,7$ ч.), чем у пациентов ЭРБ ($14,0\pm 1,3$ ч.), $p<0,0001$ (рис.2).

Эффективность действия рабепразола зависела от варианта СРК и ФД. У больных ЭРБ+СРК-3 латентный период рабепразола был удлинен до $4,5\pm 0,3$ ч. в сравнении с $3,5\pm 0,2$ ч. у пациентов ЭРБ+СРК-Д ($p=0,044$). Время действия рабепразола у больных ЭРБ+СРК-3 составило $9,2\pm 0,6$ ч. в сравнении с $11,8\pm 0,5$ ч. при ЭРБ+СРК-Д ($p=0,011$). ФД оказывала отрицательное влияние на антисекреторный эффект рабепразола у больных ЭРБ только в случае сочетания с СРК. При перекресте ЭРБ, СРК-3 и ПДС время действия рабепразола было наименьшим ($5,3\pm 0,5$ ч.), а латентный период

наибольшим ($5,5 \pm 0,3$ ч.). Мы полагаем, что уменьшение времени действия рабепразола связано с его частичным разрушением на фоне патологических ДГР (Arai K. et al, 2008), а увеличение латентного периода можно объяснить длительным нахождением ИПП в желудке на фоне его замедленного опорожнения (Sarnelli G. et al, 2003). По данным литературы (Lee J.Y. et al, 2017) добавление прокинетики может повысить эффективность действия ИПП у больных ГЭРБ в сочетании с ФД, особенно с ПДС.

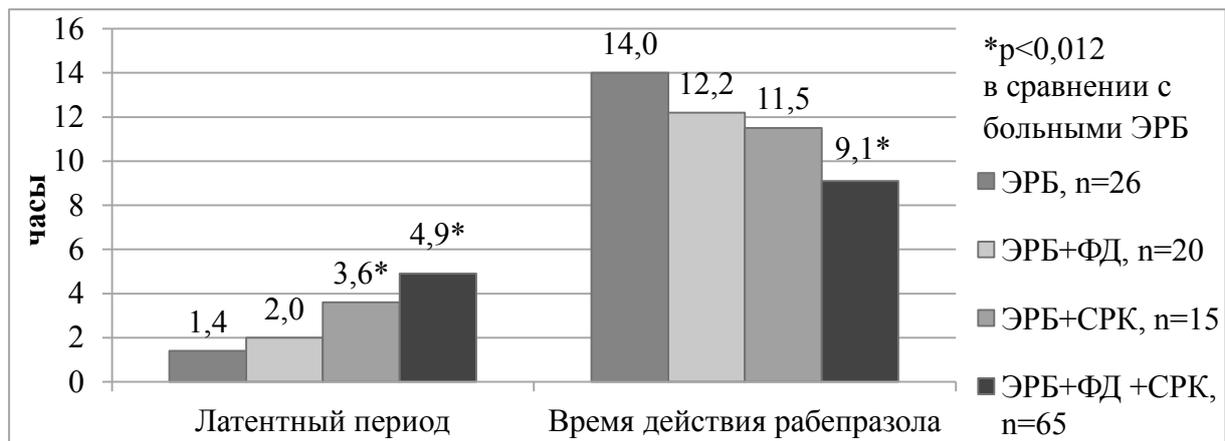


Рис. 2 - Антисекреторный эффект рабепразола у больных ЭРБ в зависимости от наличия сочетанной функциональной патологии ЖКТ

СИБР отрицательно влиял на антисекреторный эффект рабепразола у больных ЭРБ в сочетании с СРК. У больных ЭРБ+СРК+СИБР время действия рабепразола составило $8,6 \pm 0,3$ ч. в сравнении с $10,3 \pm 0,4$ ч. у больных ЭРБ+СРК без СИБР ($p=0,003$). Полагают, что кишечные бактерии влияют на фармакокинетику лекарственных средств напрямую (El Aidy S., 2015) либо через развитие воспаления в тонкой кишке (Serrano-Villar S., 2016).

Через 4 нед. лечения улучшение в виде достоверного уменьшения итогового балла GerdQ наблюдалось у 40 (86,9%) больных ГЭРБ и 44 (67,7%) больных ГЭРБ+СРК ($p=0,035$), что сопровождалось повышением качества жизни. Латентный период рабепразола ≥ 4 ч. (ОШ 7,14, 95% ДИ 2,67-19,07, $p<0,0001$) и продолжительность времени действия ≤ 8 ч. (ОШ 6,23, 95% ДИ 2,43-15,94, $p<0,0001$) были связаны с отсутствием улучшения

через 4 нед. Предикторами недостаточной эффективности рабепразола явились ПДС (ОШ 3,68, 95% ДИ 1,43-9,44, $p=0,011$), СРК-3 (ОШ 3,22, 95% ДИ 1,31-7,94, $p=0,017$), СИБР (ОШ 3,35, 95% ДИ 1,29-8,74, $p=0,015$). При этом сочетание СРК-3 с ПДС ассоциировано с самой низкой эффективностью терапии ГЭРБ рабепразолом (ОШ 11,0, 95% ДИ 2,97-26,01, $p<0,0001$). Поэтому успешное лечение СРК-3 в сочетании с ПДС могло привести к улучшению результатов терапии ГЭРБ. На протяжении 4-х нед. 47 больных СРК-3+ПДС получали терапию пинаверия бромидом 0,2 г/сут. в комбинации с итоприда гидрохлоридом 0,15 г/сут. В группу сравнения включены 58 больных СРК-3+ПДС, получавших монотерапию пинаверия бромидом 0,2 г/сут. 4 нед. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, тяжести СРК-3, ПДС ($p>0,05$). Через 4 нед. отмечалось достоверное уменьшение абдоминальной боли, метеоризма, тяжести запора (табл. 10) у более 50% больных 2 групп, что привело к повышению качества жизни.

Табл. 10 - Клиническая динамика у больных СРК-3+ПДС после лечения

Клинический симптом, $X \pm m_x$	СРК-3+ПДС				р, по- сле ле- чения
	Комб. лечение		Монотерапия		
	До	После	До	После	
Абдоминальная боль по ВАШ, мм	58,5±2,9	19,5±1,9*	56,9±1,7	23,9±2,2*	0,141
Метеоризм, ВАШ, мм	53,7±1,9	7,8±0,6*	52,9±1,5	10,9±0,9*	0,005
Тяжесть запора, баллы	8,7±0,4	2,9±0,1*	8,9±0,2	3,5±0,2*	0,013
Тяжесть в эпигастрии по ВАШ, мм	48,6±2,0	15,9±1,7*	45,3±1,1	28,4±2,1*	0,0001

Примечание - * - достоверные внутригрупповые различия ($p<0,001$)

Доля лиц с уменьшением абдоминальной боли и тяжести запора не различалась между больными 2-х групп ($p>0,05$). Удельный вес больных с уменьшением метеоризма оказался достоверно выше в группе комб. лечения, чем монотерапии (70,5% и 47,2% соответственно, $p=0,035$). Через 4 нед. выраженность тяжести в эпигастрии достоверно уменьшилась у 68,1% в группе комб. лечения и 46,5% в группе монотерапии ($p=0,044$), чувство

раннего насыщения - у 46,2% в группе комб. лечения и 10% в группе монотерапии ($p=0,035$). Доля лиц с уменьшением отрыжки и тошноты была в 2 раза выше в группе комб. лечения, чем монотерапии ($p<0,05$). В группе комб. терапии тяжесть запора, выраженность метеоризма и чувства тяжести в эпигастрии уменьшились в бóльшей степени, чем в группе монотерапии. Таким образом, комбинированная терапия пинаверия бромидом и итоприда гидрохлоридом была более эффективной в устранении симптомов ПДС и СРК-3, чем монотерапия миотропным спазмолитиком.

Взаимосвязь между *H.pylori* и функциональной патологией ЖКТ является предметом дискуссии. По нашим данным среди *Hr*-позитивных больных с перекрестом НЭРБ, ФД, СРК-3, в отличие от *Hr*-негативных, отмечено достоверное повышение доли лиц с выраженными ДГР (31,6% против 11,1%, $p=0,048$). Полагают, что *Hr*-инфекция отрицательно влияет на синтез грелина, который стимулирует опорожнение желудка, кишечный транзит (Vignі E., 2014). Мы изучили влияние эрадикации *Hr*-инфекции на клинические симптомы, результаты рН-метрии и эзофагоманометрии у 40 больных ФД+СРК-3. Через 5 нед. после эрадикации *Hr*-инфекции у 27 (67,5%) больных ФД+СРК-3 уменьшились симптомы ФД, у 22 (55%) - симптомы СРК. По данным рН-метрии отмечено достоверное уменьшение числа ДГР, щелочных ГЭР и доли лиц с выраженными ДГР (табл. 11).

Табл. 11 - Результаты мониторинга рН у больных ФД+СРК-3 до и после эрадикации *Hr*-инфекции

Показатель/24 ч.	До	После	p
Число кислых ГЭР, Ме (25;75)	35,0(21,0;40,0)	23,0(17,0;32,0)	0,064
Время с рН<4 в пищеводе, %, Ме	3,3 (2,6;3,9)	3,2 (2,7;3,8)	0,635
Показатель DeMeester, Ме (25;75)	3,5 (1,9;6,0)	2,9 (1,4;3,9)	0,080
Число щелочных ГЭР (рН>7), Ме	9,2 (5,1;10,0)	5,3 (1,3;7,2)	<0,0001
Число ДГР, Ме (25;75)	3,0 (2,0;3,0)	1,0 (0,0;1,0)	<0,0001
Доля лиц с выраженными ДГР,%	17,5	0,0	0,012

По данным эзофагоманометрии, как минимум, у 30% больных ФД+СРК-3 выявлено повышение одновременных, непроведенных, низкоамплитудных сокращений в пищеводе. Через 5 нед. после эрадикации Нр-инфекции отмечалось достоверное уменьшение доли лиц с нарушенной моторикой пищевода (табл. 12).

Табл. 12 – Число больных ФД+СРК-3 с двигательной дисфункцией пищевода до и после эрадикации Нр-инфекции

Число больных с нарушением моторики пищевода, %	До	После	p
Низкоамплитудные сокращения в дистальном отделе	30,0	7,5	<0,05
Одновременные сокращения	62,5	20,0	<0,05
Непроведённые сокращения	37,5	5,0	<0,05

Нами обнаружена достоверная прямая корреляция между улучшением моторики пищевода и уменьшением выраженности абдоминальной боли ($r_s=0,284$, $p=0,037$) и метеоризма ($r_s=0,272$, $p=0,022$) у больных ФД+СРК-3. Мы предположили, что нормализация моторики верхних отделов ЖКТ у больных ФД+СРК-3 связана с улучшением функционального состояния кишечника после устранения патогенной кишечной микрофлоры антимикробными препаратами, входящими в состав антихеликобактерной терапии. Через 5 нед. после эрадикации Нр-инфекции у больных ФД+СРК-3 отмечено уменьшение частоты СИБР, улучшение орально-цекального транзита и ректальной сенсорной функции (табл. 13).

Табл. 13 - Частота СИБР, орально-цекальный транзит, ректальная сенсорная функция до и после эрадикации Нр-инфекции у больных ФД+СРК-3

Показатель	До	После	p
Частота СИБР, n(%)	35 (87,5)	15 (37,5)	<0,0001
Орально-цекальный транзита, мин., $X \pm m_x$	134,5 \pm 3,6	118,2 \pm 4,5	0,002
Первое ощущение растяжения, мл, $X \pm m_x$	29,0 \pm 0,5	31,4 \pm 0,5	0,040

Таким образом, эрадикация Нр-инфекции у значительной части больных приводила к уменьшению клинических симптомов ФД и СРК-3,

вероятно, за счет эрадикации СИБР, восстановления орально-цекального транзита и сенсорной функции прямой кишки. Улучшение функционального состояния кишечника способствовало восстановлению моторики верхних отделов ЖКТ, которое заключалось в уменьшении удельного веса пациентов с выраженными ДГР и двигательной дисфункцией пищевода.

Нами разработан алгоритм ведения больных СРК с сочетанной патологией пищевода (рис. 3).

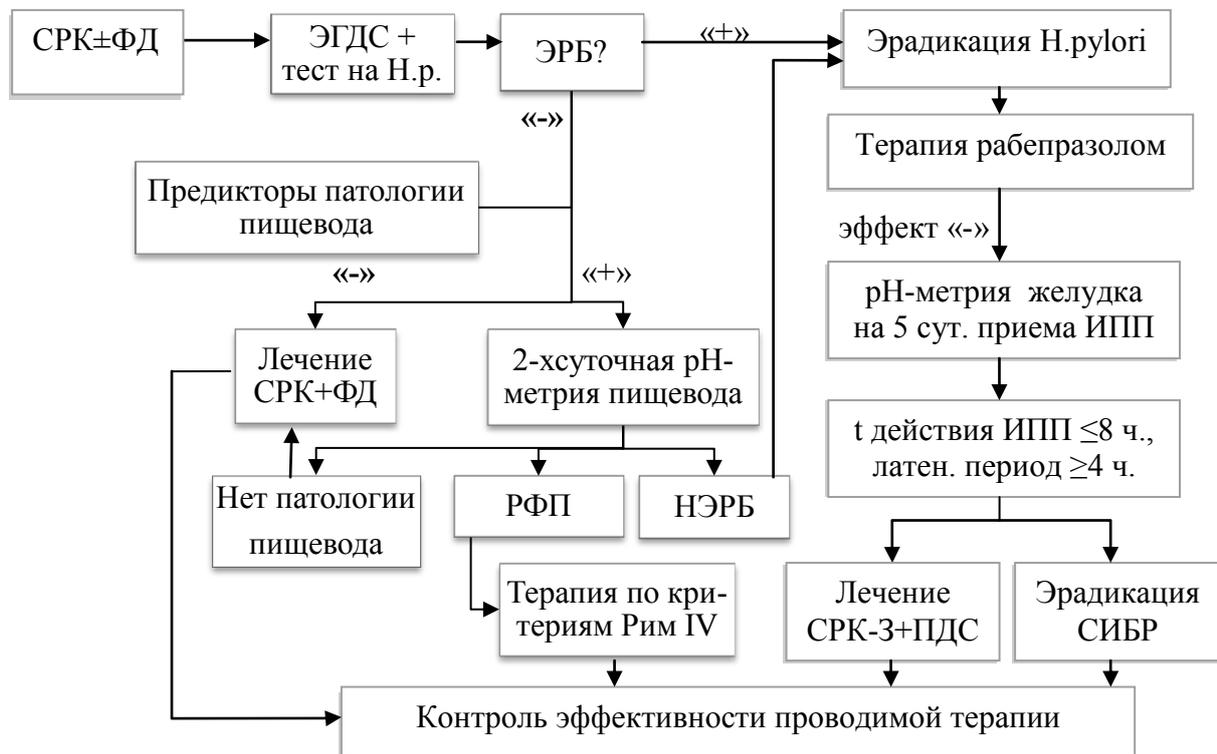


Рис. 3 - Тактика ведения больных СРК с сочетанной патологией пищевода

Больному с диагнозом СРК проводили ЭГДС и тестирование на Нр-инфекцию. В случае диагностики ЭРБ больному СРК рекомендовали терапию рабепразолом в комбинации с прокинетиком после эрадикации Нр-инфекции. Больному СРК с клиническими предикторами сочетанной патологии пищевода при отсутствии изменений по данным ЭГДС выполняли двухсуточный внутрипищеводный мониторинг рН. В случае выявления НЭРБ пациенту назначали терапию рабепразолом в комбинации с прокинетиком после эрадикации Нр-инфекции. В случае диагностики РФП про-

водили терапию согласно IV Римским критериям (Aziz Q. et al, 2016). Больным СРК в сочетании с ГЭРБ при отсутствии ответа на рабепразол на 5 день терапии проводили суточную рН-метрию желудка. Удлинение латентного периода ≥ 4 ч. и уменьшение времени действия рабепразола ≤ 8 ч. считали предикторами низкой вероятности ответа на рабепразол через 4 нед. Для повышения эффективности действия рабепразола пациенту проводили лечение СРК-3 в сочетании с ПДС, эрадикацию СИБР с последующей оценкой эффективности проводимых мероприятий.

Роль кишечных бактерий при СРК нуждается в уточнении. Обследовано 642 больных СРК (461 женщина, средний возраст $36,6 \pm 0,4$ лет) и 93 здоровых добровольца (52 женщины, средний возраст $36,4 \pm 0,8$ лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ ($p > 0,05$). СИБР достоверно чаще диагностирован у больных СРК (71,9%), чем здоровых лиц (24,7%, $p < 0,0001$). У больных СРК в сочетании с СИБР отмечалось более выраженное увеличение уровня H_2 на 100 минуте ВДТ ($p = 0,019$), что свидетельствовало о бóльшей степени микробной контаминации ТОПК (Полуэктова Е. А. и соавт., 2014), обусловленной, вероятно, несостоятельностью илеоцекального клапана (Tomakin E. et al, 2014). Для изучения предикторов развития СИБР больные СРК были разделены на 2 группы (табл. 14): СРК+СИБР ($n=462$) и СРК ($n=180$). У больных СРК мужского пола достоверно чаще диагностирован СИБР ($p = 0,002$). Не отмечено различий между группами в возрасте, ИМТ, частоте курения, употребления алкоголя, перенесенного острого гастроэнтерита и хирургических вмешательств на органах брюшной полости, малого таза ($p > 0,05$). Доля больных, ранее принимавших ИПП, была достоверно выше в группе СРК+СИБР, чем СРК ($p = 0,002$). Больные СРК в сочетании с СИБР имели повышенную частоту метеоризма, более выраженную абдоминальную боль и степень тяжести СРК по IBS-SS ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами в частоте СРК-Д и выраженности метеоризма не выявлено ($p > 0,05$).

Табл. 14 - Клинико-anamнестические данные у больных СРК+СИБР и СРК

Показатель	СРК+СИБР	СРК	p
Женщины/мужчины, n	315/147	146/34	0,002
Средний возраст, годы, $X \pm m_x$	37,0 \pm 0,4	36,2 \pm 0,7	0,303
ИМТ, кг/м ² , $X \pm m_x$	23,6 \pm 0,2	23,9 \pm 0,4	0,460
Курение, n (%)	73 (15,8)	20 (11,1)	0,164
Лечение ИПП в анамнезе, n (%)	244 (52,8)	70 (38,9)	0,002
Острый гастроэнтерит в анамнезе, n (%)	98 (21,2)	29 (16,1)	0,178
Хирург. вмешательства в анамнезе, n(%)	114 (24,7)	52 (28,8)	0,320
СРК-Д/СРК-З, n	253/209	108/72	0,266
Метеоризм, n (%)	435 (94,2)	113 (62,7)	<0,0001
Абдоминальная боль, ВАШ, $X \pm m_x$	57,4 \pm 1,0	52,6 \pm 1,3	0,008
Тяжесть СРК по IBS-SS, $X \pm m_x$	271,8 \pm 1,3	248,9 \pm 2,5	<0,0001

Установлена достоверная прямая корреляция между степенью тяжести СРК по IBS-SS и площадью под кривой ВДТ ($r=0,126$, $p=0,022$). Не выявлено связи между выраженностью боли в животе и площадью под кривой ВДТ ($r=0,09$, $p=0,104$), что свидетельствовало о многофакторном генезе абдоминального болевого синдрома при СРК. Факторами, связанными с повышенной вероятностью развития СИБР у больных СРК, явились мужской пол (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,31-3,05, $p=0,002$), лечение ИПП в анамнезе (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,23-2,49, $p=0,002$). Полагают, что курение, характерное для мужчин, приводит к развитию СИБР (Kubo M. et al, 2011). Считается, что изменение pH желудка на фоне приема ИПП способствует бактериальной колонизации ЖКТ (Feldman M., 2013). Вероятность диагностики СИБР у больных СРК увеличивалась при наличии метеоризма (ОШ 9,55, 95% ДИ 5,83-15,63, $p<0,0001$), выраженности абдоминальной боли по ВАШ ≥ 55 мм (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,07-2,15, $p=0,022$), степени тяжести СРК >255 по IBS-SS (ОШ 3,22, 95% ДИ 2,25-4,61, $p<0,0001$). По данным корреляционного анализа СИБР не влиял на сенсомоторную функцию прямой кишки у

больных СРК, что согласуется с результатами работы М. Grover (2008), в которой высказано предположение о преимущественном влиянии СИБР на функцию тонкой кишки. Мы изучили взаимосвязь между СИБР и временем орально-цекального транзита у больных СРК (табл. 15). У больных СРК-З+СИБР отмечено замедление орально-цекального транзита, у больных СРК-Д+СИБР - ускорение. Полагают, что состав кишечной микрофлоры определяет вариант течения СРК (Шептулина А.Ф. и соавт., 2016).

Табл.15 - Влияние СИБР на орально-цекальный транзит при СРК

Показатель, мин., $X \pm m_x$	СРК-З +СИБР n=253	СРК-Д +СИБР n=209	СРК-З без СИБР n=108	СРК-Д без СИБР n=72	p
№ группы	1	2	3	4	$p_{1/2, 1/3, 2/4}$
Орально-цекаль- ный транзит	132,7 $\pm 1,4$	109,0 $\pm 0,6$	122,6 $\pm 2,0$	118,5 $\pm 3,2$	$< 0,0001,$ $p_{3/4} = 0,254$

Воспаление рассматривают в качестве фактора патогенеза СРК (Sinagra E. et al, 2016). Биомаркером воспаления кишечника является ФК, который используется, как правило, для дифференциальной диагностики между СРК и ВЗК (Kim J.H., 2017). Считается, что уровень ФК у больных СРК и здоровых лиц сопоставим (Sydora M.J. et al, 2012). По нашим данным медиана ФК у здоровых лиц составила 30 (25;36) мкг/г, а у больных СРК - 63 (30;156) мкг/г ($p < 0,0001$). При этом у 57% больных СРК уровень ФК оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц, а у 37% - более 100 мкг/г. Похожие данные получены в работе С. Melchior (2013). Уровень ФК достоверно коррелировал с частотой метеоризма ($r = 0,419$, $p < 0,0001$), выраженностью абдоминальной боли ($r = 0,143$, $p = 0,012$) и тяжестью СРК ($r = 0,158$, $p = 0,006$), что согласуется с результатами работы G. Barbara (2004), в которой установлена достоверная корреляция между числом иммунновоспалительных клеток в СО кишечника и тяжестью абдоминальной боли при СРК. Предикторами повышенного уровня ФК у больных СРК явились возраст > 36 лет (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,65-3,51, $p < 0,0001$), ИМТ ≥ 25

кг/м² (ОШ 2,20, 95% ДИ 1,52-3,20, $p < 0,0001$), острый гастроэнтерит в анамнезе (ОШ 2,89, 95% ДИ 1,86-4,50, $p < 0,0001$). Имеются данные о негативном влиянии выявленных нами прогностических факторов на проницаемость эпителиального барьера кишечника и состав кишечной микрофлоры (Tran L., 2013; Lau E. et al, 2016; Soares R.L., 2014). Обсуждается связь между СИБР и воспалением СО кишечника при СРК (Choi C.H. et al, 2016). По нашим данным, у больных СРК с повышенным уровнем ФК достоверно чаще отмечался СИБР, чем у больных с нормальным уровнем ФК (77,1% и 64,8%, соответственно, $p = 0,011$). Нами обнаружена достоверная прямая корреляция между наличием СИБР и уровнем ФК у больных СРК ($r_s = 0,153$, $p = 0,001$). Мы предположили, что СИБР у больных СРК мог привести к развитию воспаления СО ТОПК. Морфологическое исследование биоптатов СО ТОПК проведено 495 больным СРК и 26 здоровым лицам без симптомов СРК (контрольная группа). У 56,9% больных СРК выявлены воспалительные изменения в ТОПК в виде очаговой или диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрации с примесью нейтрофилов, фибробластов, единичных эозинофилов. При этом воспалительные изменения не достигали степени макроскопических. У 3-х (11,5%) лиц контрольной группы выявлена очаговая лимфофолликулярная гиперплазия, представляющая собой, по мнению A. Albuquerque (2014), реакцию лимфоидной ткани кишечника на различные раздражители. Повышенный уровень ФК (>100 мкг/г) оказался достоверным предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99-9,61, $p < 0,0001$), одной из причин которого явился СИБР (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79-4,04, $p < 0,0001$) (табл. 16). Установлена достоверная корреляция между уровнем ФК и активностью неспецифического терминального илеита у больных СРК ($r_s = 0,399$, $p < 0,0001$), что подтверждает значение данного биомаркера для идентификации группы больных СРК с воспалительными изменениями в ТОПК. Полагают, что использование препаратов, влияющих на кишечную микро-

флору, может повысить эффективность лечения СРК (Bennet S.M. et al, 2015). Длительность терапии СРК в сочетании с СИБР не определена.

Табл. 16 - Взаимосвязь между воспалением, СИБР, уровнем ФК при СРК

Показатель, n (%)	Воспаление в СО ТОПК		ОШ (95% ДИ)	p
	есть (n=282)	нет (n=213)		
СИБР	228 (80,8)	130 (61,0)	2,69 (1,79-4,04)	<0,0001
ФК=0-50 мкг/г	79 (28,0)	134 (62,9)	0,22 (0,15-0,33)	<0,0001
ФК=51-100 мкг/г	53 (18,8)	46 (21,6)	0,84 (0,54-1,30)	0,510
ФК=101-249 мкг/г	150 (53,2)	33 (15,5)	6,19 (3,99-9,61)	<0,0001

Больные СРК в сочетании с СИБР (n=201) были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести СРК, уровню ФК: группа стандартной терапии (n=77) и длительного лечения (n=124). Доля больных СРК-Д в группах стандартной и длительной терапии достоверно не отличалась (32% и 39%, p=0,394). Больные группы стандартной терапии на протяжении 1 мес. получали мебеверин 0,4 г/сут. и последовательную терапию, включавшую рифаксимин 0,8 г/сут. N 6, затем *Saccharomyces boulardii* 0,5 г/сут. N 10, затем пробиотик «Бифиформ», 2 капс/сут. N 15. Больные группы длительного лечения получили 3 курса вышеописанной терапии, проводимой без перерыва. Доля больных с улучшением была значительно выше в группе длительной терапии (табл. 17). После завершения длительной терапии степень тяжести СРК, выраженность запора и диареи оказались достоверно ниже, чем в группе стандартного лечения (табл. 18). У больных СРК с улучшением отмечалось достоверное повышение качества жизни, различия между группами после лечения незначимы (p<0,05). Улучшение достоверно чаще отмечали больные СРК-Д (95,9%), чем СРК-З (65,4%, p<0,0001). При СРК-Д эффективность 1 курса терапии оказалась сопоставима с тремя курсами (96% и 95,9%, p=0,544). Улучшение у больных СРК-З значительно чаще наблюдалось в группе длительной терапии, чем стандартной (в 34,6% и 86,7% случаев, p<0,0001). Эрадикация СИБР достоверно чаще отмечена в группе длительной терапии, чем стандартной

(в 59,5% и 82,1% случаев, $p=0,004$). У больных СРК-Д частота эрадикации СИБР через 1 и 3 месяца терапии была сопоставимой (75,0% и 87,2%, $p=0,315$). У больных СРК-З эрадикация СИБР наблюдалась в 2 раза чаще через 3 мес. терапии, чем через 1 мес. (78,5% и 38,9%, $p=0,003$).

Табл. 17 - Удельный вес больных СРК в сочетании с СИБР с улучшением

Улучшение, n(%)	Стандартная терапия	Длительное лечение	p
Тяжесть СРК	42 (54,5)	112 (90,3)	<0,0001
Боль в животе	42 (54,5)	112 (90,3)	<0,0001
Метеоризм	37/67 (55,2)	85/117 (72,7)	0,025
Частота стула	42 (54,5)	87 (70,2)	0,036
Форма стула	44 (57,1)	91 (73,4)	0,026

Табл. 18 - Межгрупповые различия в тяжести симптомов после лечения

Клинический симптом, $X \pm m_x$	Стандарт. терапия		Длительн. лечение		p, после лечения
	До	После	До	После	
Тяжесть СРК по IBS-SS, баллы	259,5 $\pm 4,3$	189,3 $\pm 4,2^*$	265,5 $\pm 2,7$	175,6 $\pm 2,1^*$	0,002
Боль в животе, ВАШ	53,6 $\pm 2,4$	20,7 $\pm 2,5^*$	57,6 $\pm 1,7$	19,1 $\pm 1,5^*$	0,580
Метеоризм, ВАШ, мм	48,1 $\pm 3,1$	24,5 $\pm 3,3^*$	54,2 $\pm 1,8$	12,2 $\pm 1,5^*$	<0,0001
Тяжесть запора, бал.	4,9 $\pm 0,2$	2,3 $\pm 0,1^*$	5,0 $\pm 0,2$	1,5 $\pm 0,1^*$	<0,0001
Форма стула (СРК-З)	1,5 $\pm 0,1$	2,5 $\pm 0,1^*$	1,6 $\pm 0,1$	2,9 $\pm 0,1^*$	0,046
Тяжесть диареи, бал.	3,2 $\pm 0,2$	1,9 $\pm 0,1^*$	3,1 $\pm 0,1$	1,4 $\pm 0,1^*$	0,002
Форма стула (СРК-Д)	4,3 $\pm 0,1$	3,5 $\pm 0,1^*$	4,3 $\pm 0,1$	2,9 $\pm 0,1^*$	<0,0001

Примечание - *- $p < 0,0001$ при сравнении показателей до и после лечения

В группе длительного лечения количество больных СРК с нормальным уровнем ФК увеличилось с 21,4% до 64,4% ($p < 0,0001$), а с повышенным уровнем ФК - уменьшилось с 58,9% до 17,8% ($p < 0,0001$). В группе стандартной терапии доля больных с повышенным уровнем ФК достоверно не изменилась, улучшение чаще отмечалось у больных СРК с исходно нормальным или пограничным уровнем ФК (табл.19). Важно отметить, что на момент начала лечения доля лиц с нормальным, пограничным и повышенным уровнем ФК была сопоставима между группами. Таким образом, длительное лечение мебеверином, рифаксимином, пробиотиками у 40%

больных СРК привело к нормализации уровня ФК, вероятно, вследствие эрадикации СИБР, явившегося причиной развития воспаления в ТОПК. По данным проведенного исследования, больным СРК-Д в сочетании с СИБР при нормальном или пограничном уровне ФК показано проведение 1-мес. терапии мебеверином, рифаксимином, пробиотиками. В случае повышенного уровня ФК больным СРК-Д в сочетании с СИБР необходимо проводить 3-хмес. терапию мебеверином в комбинации с 3 последовательными курсами рифаксимины, пробиотиков. Больным СРК-З сразу следует рекомендовать 3-хмес. терапию мебеверином, рифаксимином, пробиотиками.

Табл. 19 - Динамика уровня ФК у больных 2-х групп после лечения

Число больных, %	Стандартная терапия			Длительное лечение		
	До	После	р	До	После	р
ФК=0-50 мкг/г	40,4	61,9	0,080	21,4	64,4	<0,0001
ФК=51-100 мкг/г	42,9	26,2	0,168	19,7	17,8	0,864
ФК=101-249 мкг/г	16,7	11,9	0,756	58,9	17,8	<0,0001

Общепринятой схемы лечения СРК-З в сочетании с СИБР не существует. В работе М. Pimentel (2014) показан положительный эффект 2-х нед. курса терапии неомицином в комбинации с рифаксимином в отношении уменьшения запоров и метеоризма у больных СРК-З в сочетании с СИБР. Антибиотикотерапия была неэффективна в отношении абдоминальной боли (Pimentel M. et al, 2014), что можно объяснить воздействием данной схемы лечения только на одно звено патогенеза СРК – нарушение микробиоты. В нашем исследовании больные СРК с выраженными запорами (CSSS \geq 6 баллов) в сочетании с СИБР (n=180) были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести СРК: основная (I) и две группы сравнения (II и III). Больные группы I (n=75) принимали мебеверин 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3-х мес. в сочетании с 3 курсами последовательной терапии, проводимой без перерыва, включающей рифаксимин 0,8 г/сут. N 6, затем *Saccharomyces boulardii* 0,5 г/сут. N 10, затем пробиотик «Бифиформ», 2 капс/сут. N 15. Больные груп-

пы II (n=50) получали мебеверин 0,4 г/сут. и лактулозу 30 мл/сут. в течение месяца, в сочетании с 1 курсом терапии рифаксимином, пробиотиками в тех же дозах. Больным группы III (n=55) проводилась терапия мебеверин-ном 0,4 г/сут. в комбинации с лактулозой 30 мл/сут. в течение 3-х мес. После окончания терапии клиническое улучшение в виде достоверного уменьшения тяжести СРК отмечено в 86,7% случаев в I группе, в 42% - во II, 67,3% - в III ($p < 0,017$). У больных I группы тяжесть СРК-3 после лечения оказалась достоверно ниже, чем у больных II и III групп ($170,5 \pm 2,9$ баллов против $190,1 \pm 3,2$ и $189,9 \pm 3,0$, $p < 0,0001$). Доля больных с уменьшением метеоризма была достоверно выше в группе I, чем во II и III ($94,0\%$ против $36,9\%$ и $30,6\%$, $p < 0,0001$). Удельный вес больных с повышением частоты стула был достоверно выше в I и III группе, чем во II ($73,3\%$, $67,3\%$ против $40,0\%$, $p < 0,0017$). Частота стула после лечения была сопоставимой в 3 группах ($5,9 \pm 0,1$ раз/нед в I группе, $5,5 \pm 0,2$ - во II, $5,7 \pm 0,2$ - в III, $p > 0,05$). У больных СРК-3 с улучшением отмечалось достоверное повышение качества жизни. Частота эрадикации СИБР среди больных с улучшением составила 75% в I группе, $47,6\%$ - во II, $29,7\%$ - в III. Различия в частоте эрадикации СИБР между I и двумя другими группами достоверны ($p < 0,017$). Эрадикация СИБР у $29,7\%$ больных III группы, вероятно, связана с улучшением кишечного клиренса на фоне нормализации транзита. Доля больных СРК-3 с рецидивом симптомов через 6 мес. наблюдения была достоверно ниже в I группе, чем во II и III ($24,6\%$ против $57,1\%$ и $81,1\%$, $p < 0,017$). Таким образом, 3-хмес. терапия мебеверин-ном, лактулозой, рифаксимином, пробиотиками, достоверно превосходила стандартные схемы лечения в отношении уменьшения тяжести СРК, повышения частоты эрадикации СИБР, снижения частоты рецидивов СРК-3 через 6 мес.

Нами предложен алгоритм ведения больных СРК в сочетании с СИБР (рис. 4). Больному СРК при наличии предикторов СИБР выполняли ВДТ с лактулозой. В случае положительного результата ВДТ определяли

уровень ФК для решения вопроса о длительности терапии. При уровне ФК >100 мкг/г всем больным СРК в сочетании с СИБР рекомендовали 3-хмес. терапию мебеверином в комбинации с 3 последовательными курсами рифаксимина, пробиотиков. Если у больного с положительным ВДТ уровень ФК был ≤ 100 мкг/г длительность терапии зависела от варианта СРК. Больным СРК-Д в сочетании с СИБР рекомендовали проведение 4-хнед. терапии мебеверином, рифаксиминном, пробиотиками. Больным СРК-З в сочетании с СИБР назначали 3-хмес. курс терапии с добавлением лактулозы в случае тяжести запоров ≥ 6 баллов по шкале CSS. По окончании терапии пациентам проводили контроль ВДТ, по показаниям - ФК.

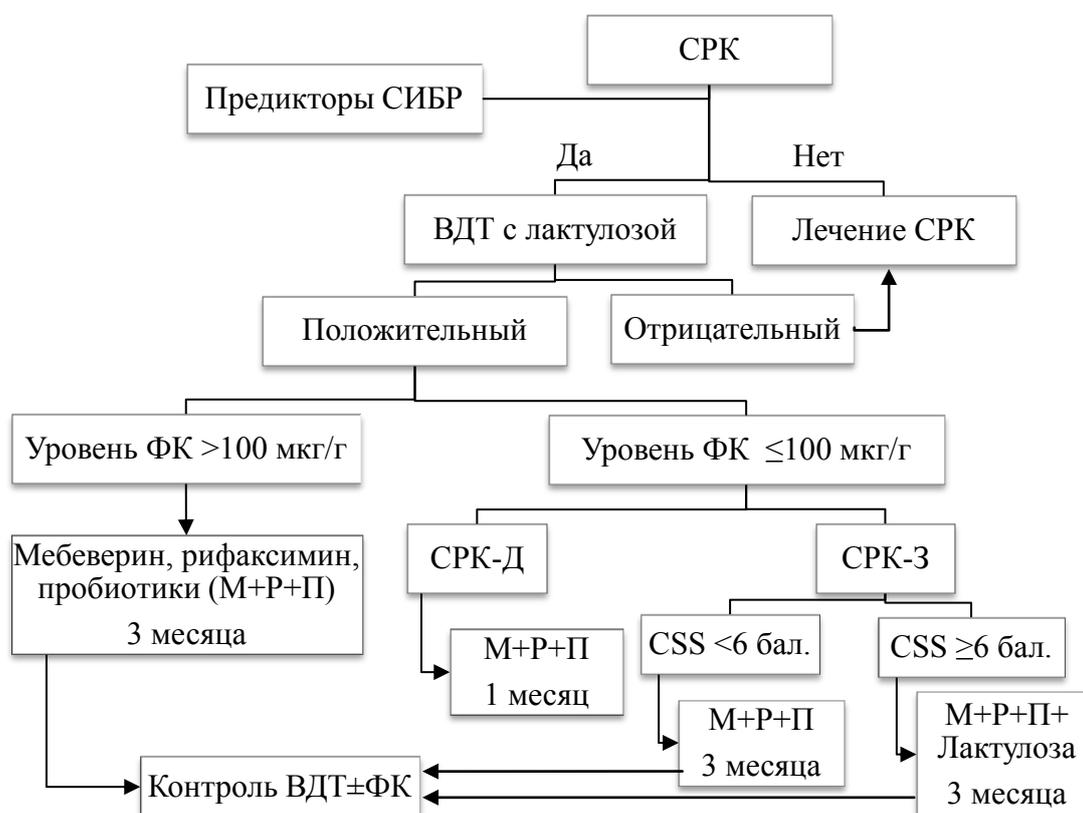


Рис. 4 - Тактика ведения больных СРК в сочетании с СИБР

ВЫВОДЫ:

1. Для всех больных СРК с рефрактерным запором характерно наличие манометрических признаков сочетанного функционального аноректального расстройства, соответствующего Римским критериям ДД 1 типа

(56,5%) или протекающего в форме дисфункции НАС (43,5%). Достоверными предикторами сочетанного функционального аноректального расстройства у больных СРК-3 являются тяжесть запора >11 баллов по шкале CSS (ОШ 9,68, 95% ДИ 3,95-23,73 $p<0,0001$), применение мануальных манипуляций для облегчения дефекации (ОШ 7,18, 95% ДИ 2,04-25,26, $p=0,002$), анамнез СРК-3 ≥ 10 лет (ОШ 4,77, 95% ДИ 2,06-11,06, $p<0,0001$).

2. Проведение БФТ способствует достоверному улучшению функции НАС у 57,1% больных СРК-3 в сочетании с ДД 1 типа и 62,9% пациентов с СРК-3 в сочетании с дисфункцией НАС, что, в свою очередь, приводит к нормализации стула, уменьшению клинической симптоматики СРК и сопровождается повышением качества жизни пациентов.

3. Наиболее значимым предиктором эффективности БФТ у больных СРК-3 в сочетании с функциональным аноректальным расстройством является быстрый ответ на лечение, заключающийся в появлении самостоятельного стула после 1 сеанса БФТ (ОШ 11,02, 95%ДИ 3,32-36,57, $p<0,0001$). У больных СРК-3 в сочетании с функциональной аноректальной патологией без быстрого ответа достоверными предикторами эффективности БФТ являются дефекационный индекс $>1,5$ (ОШ 5,02, 95%ДИ 1,68-15,04, $p=0,004$) и число сеансов БФТ ≥ 5 (ОШ 3,37, 95%ДИ 1,13-10,02, $p=0,049$).

4. СРК в 45,3% случаев сочетается с патологией пищевода, представленной тремя основными вариантами: НЭРБ (51,4%), ЭРБ (26,3%) и РФП (22,3%). Наиболее значимыми предикторами сочетанной патологии пищевода являются анамнез СРК >5 лет (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,23-3,17, $p=0,006$), сопутствующая ФД (ОШ 2,95, 95% ДИ 1,47-5,89, $p<0,0001$), частая отрыжка воздухом (ОШ 3,30, 95% ДИ 2,02-5,38, $p<0,0001$). Дополнительным предиктором ЭРБ у больных СРК является избыточная масса тела (ОШ 4,15, 95% ДИ 2,38-7,23, $p<0,0001$), НЭРБ - Н. рyлогі-позитивный статус (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,27-2,63, $p=0,001$) и инсомния (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,38-2,87, $p<0,0001$), РФП - сопутствующий ПДС (ОШ 5,16, 95% ДИ 3,00-8,86, $p<0,0001$).

5. Лечение рабепразолом в течение 4-х нед. позволяет успешно контролировать клинические симптомы у 67,7 % больных ГЭРБ в сочетании с СРК и у 86,9 % больных ГЭРБ, что сопровождается повышением качества жизни пациентов. На высокую вероятность неэффективности терапии ГЭРБ рабепразолом указывает уменьшение времени действия препарата ≤ 8 ч. и удлинение его латентного периода ≥ 4 ч. по данным суточного интрагастрального мониторинга рН, выполненного на 5 день приема рабепразола (ОШ 6,23, 95% ДИ 2,43-15,94, $p < 0,0001$). Достоверными клиническими предикторами недостаточной эффективности терапии ГЭРБ рабепразолом являются СРК-3 (ОШ 3,22, 95% ДИ 1,31-7,94, $p = 0,017$), ПДС (ОШ 3,68, 95% ДИ 1,43-9,44, $p = 0,011$) и СИБР (ОШ 3,35, 95% ДИ 1,29-8,74, $p = 0,015$).

6. Сочетание СРК-3 с ПДС является наиболее значимым предиктором низкой эффективности терапии ГЭРБ рабепразолом (ОШ 11,00, 95% ДИ 2,97-26,01, $p < 0,0001$). Применение комбинации пинаверия бромид и итоприда гидрохлорида достоверно повышает клиническую эффективность лечения и улучшает качество жизни больных СРК-3 в сочетании с ПДС.

7. СИБР в 3 раза чаще выявляется у больных СРК, чем у здоровых лиц (в 71,9% и 24,7% случаев, $p < 0,0001$). Значимыми предикторами СИБР являются мужской пол (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,31-3,05, $p = 0,002$) и предшествующее лечение ИПП (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,23-2,49, $p = 0,002$). У больных СРК в сочетании с СИБР достоверно повышается вероятность более тяжелого течения основного заболевания (ОШ 3,22, 95% ДИ 2,25-4,61, $p < 0,0001$).

8. У больных СРК в сочетании с СИБР достоверно чаще наблюдается развитие воспалительных изменений в ТОПК, чем у больных СРК без СИБР (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,79-4,04, $p < 0,0001$). Повышенный уровень ФК (> 100 мкг/г) является статистически значимым предиктором воспаления СО ТОПК у больных СРК (ОШ 6,19, 95% ДИ 3,99-9,61, $p < 0,0001$).

9. 3-мес. комбинированная терапия, включающая мебеверин, по показаниям – лактулозу, и 3 курса последовательной терапии рифаксимином,

пробиотиками, достоверно превосходит стандартные схемы лечения в отношении уменьшения степени тяжести СРК, повышения частоты эрадикации СИБР, увеличения доли лиц с нормальным уровнем ФК и снижения частоты рецидивов СРК через 6 мес. наблюдения ($p < 0,017$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больному СРК с рефрактерным запором в первую очередь следует провести один сеанс БФТ для определения дисфункции НАС и возможности ее коррекции с помощью БФТ. При подтверждении функциональной патологии НАС показано выполнение 5-7 сеансов БФТ до получения стойкого эффекта в виде восстановления функции НАС и устранения симптомов запора. В случае отсутствия функциональной патологии НАС по данным БФТ показано дообследование (определение времени кишечного транзита) для исключения других причин рефрактерного запора при СРК.

2. При сочетании ГЭРБ с ФД и/или СРК лечение целесообразно начинать с эрадикации Нр-инфекции, затем рекомендовать рабепразол в комбинации с прокинетикум для контроля над патологическими ДГР, которые негативно влияют на антисекреторный эффект рабепразола.

3. Больным СРК в сочетании с ГЭРБ при отсутствии ответа на рабепразол показано проведение суточной рН-метрии желудка через 5 дней лечения. Удлинение латентного периода ≥ 4 ч. и уменьшение времени действия ИПП ≤ 8 ч. следует рассматривать как предиктор низкой вероятности ответа на рабепразол через 4 нед. Для повышения антисекреторного эффекта рабепразола следует провести лечение СРК-3 в сочетании с ПДС, эрадикацию СИБР с оценкой эффективности проводимых мероприятий.

4. Больному СРК при наличии предикторов СИБР показано проведение ВДТ с лактулозой, при положительном результате которого следует определить уровень ФК для решения вопроса о длительности терапии СРК в сочетании с СИБР.

5. Больным СРК-Д в сочетании с СИБР при нормальном уровне ФК может быть рекомендован месячный курс лечения мебеверином 0,4 г/сут. в комбинации с последовательной терапией рифаксиминем 0,8 г/сут. N 6, затем *Saccharomyces boulardii* 0,5 г/сут. N 10, затем пробиотиком «Бифиформ», 2 капс/сут. N 15. Больным СРК-Д в сочетании с СИБР при уровне ФК >100 мкг/г показано проведение трех вышеописанных курсов терапии.

6. Больным СРК-З в сочетании с СИБР рекомендовано 3-хмес. лечение мебеверином 0,4 г/сут. в комбинации с 3 курсами последовательной терапии рифаксиминем и пробиотиками. В случае выраженных запоров (≥ 6 баллов по CSS) к лечению необходимо добавить лактулозу 30 мл/сут.

7. По окончании терапии СРК в сочетании с СИБР больному показан контроль ВДТ и уровня ФК в случае его повышения.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Алексеенко, С. А. *Helicobacter pylori*-инфекция и функциональная патология желудочно-кишечного тракта / С. А. Алексеенко, **О. В. Крапивная** // Дальневосточный медицинский журнал. - 2004. - N 3. - С. 23-27.

2. Алексеенко, С. А. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника / С. А. Алексеенко, **О. В. Крапивная** // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – N 1. – С. 53–55.

3. Алексеенко, С. А. Современный подход к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки с запором / С. А. Алексеенко, **О. В. Крапивная** // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – N 1. – С. 22-24.

4. Динамика клинической симптоматики, показателей качества жизни, состояния моторной функции пищевода и прямой кишки у больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника после эрадикации НР / С. А. Алексеенко, **О. В. Крапивная**, О. К. Камалова, В. Ю. Васяев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - N 4. - С. 54-58.

5. **Крапивная О. В.** Влияние длительной комбинированной терапии мебеверином, рифаксиминем, пробиотиками на клиническую симптоматику, эрадикацию синдрома избыточного бактериального роста, уровень фекального кальпротектина и качество жизни больных синдромом раздраженного кишечника в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 23 Объединённой Рос. гастроэнтерологической недели.– 2017. - Т. 27, N 5, прил. N 50. - С. 37.

6. **Крапивная, О. В.** Взаимосвязь между применением ингибиторов протонной помпы и синдромом избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. - N 3. - С. 11-14.

7. **Крапивная, О. В.** Влияние биофидбэк-терапии на клиническую симптоматику, качество жизни и сенсомоторную функцию аноректальной области у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с рефрактерным запором / **О. В. Крапивная** // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. – Т. 24, N 1. - С. 16-20.

8. **Крапивная, О. В.** Влияние комбинированной терапии пинаверия бромидом и итопридом гидрохлоридом на клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с сочетанием обстипационного варианта синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - Т. 25, N 2. - С. 22-27.

9. **Крапивная, О. В.** Возможности биофидбэк-терапии синдрома раздраженного кишечника с рефрактерным запором / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 19 Рос. гастроэнтерологической недели. - 2013. - Т. 23, N 5, прил. N 42. - С. 113.

10. **Крапивная, О. В.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника с запором: клинические особенности и оценка эффективности терапии лактулозой и иторпида гидрохлоридом / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Альманах клинической медицины. – 2014. – N 33. - С. 24-30.

11. **Крапивная, О. В.** Клиническое и прогностическое значение фекального кальпротектина у пациентов с синдромом раздраженного кишечника / **О. В. Крапивная** // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. - N 4. - С. 24-27.

12. **Крапивная, О. В.** Опыт применения омепразола быстрого высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с функциональной диспепсией и с синдромом раздраженного кишечника с запором / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – N 2. - С. 25-29.

13. **Крапивная, О. В.** Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с синдромом раздраженного кишечника с запором, оценка эффективности терапии итопридом гидрохлоридом / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – N 4. – С. 22-25.

14. **Крапивная, О. В.** Оценка эффективности рабепразола в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с сопутствующей функциональной патологией желудочно-кишечного тракта / **О. В. Крапивная**, К. В. Карпенко, С. А. Алексеенко // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - N 3. - С. 21-27.

15. **Крапивная, О. В.** Пролонгированный внутрипищеводный рН-мониторинг в диагностике неэрозивной рефлюксной болезни / **О. В. Крапивная** // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 22 Рос. гастронедели. - 2016. - Т. 26, N 5, прил. N 48. - С. 7.

16. **Крапивная, О. В.** Результаты пролонгированного внутрипищеводного и интрагастрального рН-мониторинга у больных неэрозивной рефлюксной болезнью с сочетанной функциональной патологией ЖКТ / **О. В. Крапивная** // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - N 4. - С. 18-22.

17. **Крапивная, О. В.** Неэрозивная рефлюксная болезнь у больных с сочетанной функциональной патологией ЖКТ: клинико-диагностические особенности / **О. В. Кра-**

пивная // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 22 Рос. гастроэнтерологической недели. - 2016. - Т. 26, N 5, прил. N 48. - С. 6.

18. Оценка эффективности биофидбэк-терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запором / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко, М. Ю. Жавненко, В. Г. Ламехова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012.- N 1.- С. 19-22.

19. Резолюция экспертного совета по проблемам диагностики и лечения кислото-зависимых заболеваний / В. Т. Ивашкин, Е. К. Баранская, К. В. Ивашкин, Н. В. Корочанская, **О. В. Крапивная** [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - Т. 25, N 2. - С. 91-92.

20. Соответствие Римских критериев II и III в диагностике функциональной диспепсии и сравнительная оценка эффективности ее лечения малыми дозами фамотидина / С. А. Алексеенко, А. Ф. Логинов, **О. В. Крапивная**, А. Е. Николаева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2006. - N 5. - С. 25-27.

21. Эффективность биофидбэк-терапии рефрактерных к медикаментозному лечению запоров у больных с синдромом раздраженной кишки / **О. В. Крапивная**, С. А. Алексеенко, В. Г. Ламехова, М. Ю. Жавненко // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы 17 Рос. гастронедели. - 2011. - Т. 21, N 5, прил. N 38.- С. 52.

22. **Krapivnaya, O. V.** Anorectal manometry application to diagnose constipation-predominant irritable bowel syndrome and check the treatment efficiency in clinical practice / **O. V. Krapivnaya**, S. A. Alexeenko // JRME NIIGATA'04. The Eleventh International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange: Abstract (II) Supplement. - Niigata, 2004. - P. 353.

23. **Krapivnaia, O.** Effect of biofeedback therapy in irritable bowel syndrome patients with intractable constipation / **O. Krapivnaia**, S. Alexeenko // Neurogastroenterol Motil. - 2012. - V. 24, S. 2. - P. 184.

24. **Krapivnaia, O.** Interrelation between fecal calprotectin level, small intestinal bacterial overgrowth and histological mucosal inflammation in the terminal ileum in IBS patients / **O. Krapivnaia**, S. Alexeenko // Neurogastroenterol Motil. – 2015. – V. 27, S. 2. - P. 77.

25. **Krapivnaya, O.** New Pharmacological Approach for Comorbid Functional Gastrointestinal Disorders / **O. Krapivnaya**, S. Alekseyenko // BIT's 14th Annual Congress of IDDS and Technology. – S. Korea: Conference Abstract Book; 2016 - P. 153.

Патенты

1. Способ исследования причин рефрактерного запора у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: пат. 2620001 Рос. Федерация: МПК А61В5/11 / **О. В. Крапивная**; заявитель и патентообладатель **О. В. Крапивная** - N 2015153642; заявл. 14.12.2015; опубл. 22.05.2017, Бюл. N15.

2. Способ лечения синдрома раздраженного кишечника с запором, ассоциированного синдромом избыточного бактериального роста: пат. 2613125 Рос. Федерация: МПК А61К31/245, А61К31/7016, А61К35/74, А61Р1/06 / **О. В. Крапивная**; заявитель и патентообл. **О. В. Крапивная** - N 2016114011; заявл. 11.04.2016; опубл. 15.03.2017, Бюл. N8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CSS	- Constipation Severity Scale	мес.	- месяц(ы)
IBS-SS	- Irritable Bowel Syndrome - Severity Score	мин.	- минута(ы)
Нр	- Helicobacter pylori	НАС	- наружный анальный сфинктер
H ₂	- водород	нед.	- неделя(и)
SI	- индекс симптома	НЭРБ	- неэрозивная рефлюксная болезнь
t	- время	ОШ	- отношение шансов
БФТ	- биофидбэк-терапия	ПДС	- постпрандиальный дистресс-синдром
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала	р/нед	- раз в неделю
ВДТ	- водородный дыхательный тест	РФП	- расстройство функции пищевода
ВЗК	- воспалительные заболевания кишечника	СИБР	- синдром избыточного бактериального роста
ГЭР	- гастроэзофагеальный рефлюкс	СО	- слизистая оболочка
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	СРК	- синдром раздраженного кишечника
ДГР	- дуоденогастральный рефлюкс	СРК-Д	- СРК с преобладанием диареи
ДД	- диссинергическая дефекация	СРК-З	- СРК с преобладанием запора
ДИ	- доверительный интервал	сут.	- сутки
Дисф.	- дисфункция	СЭБ	- синдром эпигастральной боли
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт	ТОПК	- терминальный отдел подвздошной кишки
ИПП	- ингибитор протонной помпы	ФД	- функциональная диспепсия
Комб.	- комбинированное	ФК	- фекальный кальпротектин
ЭРБ	- эрозивная рефлюксная болезнь	ЭГДС	- эзофагогастроуденоскопия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/