

Обзоры и лекции

© ШЕПТУЛИН А.А., ВИНОГРАДСКАЯ К.Э., 2020

Шептулин А.А., Виноградская К.Э.

СОЧЕТАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КАКИЕ ВОПРОСЫ ОСТАЮТСЯ НЕРЕШЕННЫМИ?

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся частоты и клинических особенностей сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Средняя частота сочетания ГЭРБ и СРК составляет 36–48,8%, но в отдельно взятых работах колеблется от 8–11% до 71–79%. Широкий размах колебаний частоты сочетания объясняется разными подходами к постановке диагнозов ГЭРБ и СРК в различных исследованиях (использование опросников, эндоскопические исследования, рН-импедансометрия пищевода). Высокая частота сочетания ГЭРБ и СРК обусловлена общностью патогенетических факторов обоих заболеваний (нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральная гиперчувствительность). Особенности клинической картины и лечения в случаях сочетания ГЭРБ и СРК изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром раздраженного кишечника; сочетание.

Для цитирования: Шептулин А.А., Виноградская К.Э. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: какие вопросы остаются нерешенными? *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):645–649.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-649>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — д-р мед. наук., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского; e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME OVERLAPPING: UNRESOLVED ISSUES

First Moscow State Medical University named after Sechenov I.M. (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

The review presents literature data concerning the rate and clinical features in cases of the gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) overlapping. The mean rate of GERD and IBS overlapping is 36–48.8%, but in individual articles varies from 8–11% to 71–79%. A significant variation in the rate is explained by different approaches to the diagnosis of GERD and IBS in various studies (use of questionnaires, endoscopic examination, esophageal pH-impedancemetry). The high rate of GERD and IBS overlapping is related to the common pathogenetic mechanisms of both diseases (disorders of gastrointestinal motility, visceral hypersensitivity). The features of the clinical picture and treatment in cases of GERD and IBS overlapping are studied insufficiently and require further research.

Key words: gastroesophageal reflux disease; irritable bowel syndrome; overlapping.

For citation: Sheptulin A.A., Vinogradskaya K.E. Gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome overlapping: unresolved issues. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):645–649. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-645-649>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, DSc, Professor Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Medical faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); e-mail: arkalshep@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.08.2020

Прежде чем обсуждать вопросы, касающиеся сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК), целесообразно вспомнить принятые сейчас определения обоих заболеваний, чтобы понять, насколько они близки друг другу. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), ГЭРБ рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся регулярными эпизодами заброса (рефлюкса) в пищевод содержимого

желудка (реже — двенадцатиперстной кишки) с возможным последующим повреждением его слизистой оболочки, приводящими к появлению различных пищеводных и внепищеводных клинических симптомов, снижающих качество жизни больных [1].

В свою очередь, СРК относится к группе функциональных заболеваний органов пищеварения, в основе которых лежит нарушение взаимодействия между головным мозгом и желудочно-кишечным трактом (brain-gut interaction), и представляет собой комплекс расстройств,

отмечающихся по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении последних 3 мес. (при общей продолжительности течения заболевания не менее 6 мес.), и включают в себя боли в животе, связанные с актом дефекации, сочетающиеся с изменениями частоты и консистенции стула [2]. Таким образом, при наличии у одного и того же пациента обоих заболеваний можно говорить о сочетании двух самостоятельных нозологических форм.

Частота сочетания ГЭРБ и СРК. Проведенные метаанализы (включающие соответственно 15, 13 и 23 работы) дали в целом сходные результаты и показали, что средняя частота обнаружения сопутствующего СРК у больных ГЭРБ составляет 36–48,8%, а средняя частота выявления ГЭРБ у пациентов с СРК находится в пределах 37,5–42% [3–5]. Приведенные цифры созвучны, как принято говорить в подобных случаях, «средней температуре по больнице», поскольку в отдельно взятых работах частота СРК у больных ГЭРБ колебалась от 8% (т.е. сравнительно низкой) до 71% (т.е. исключительно высокой), а частота ГЭРБ у пациентов с СРК варьировала от 11 до 79% [5].

Причины указанных расхождений представляются достаточно очевидными. N. De Bartoli и соавт. [5] отметили в своем метаанализе, что авторы разных работ при постановке диагноза СРК использовали разные критерии: Маннинга, Римские критерии I, II и III пересмотров. При этом при постановке диагноза в большинстве случаев учитывалось только формальное соответствие клинических симптомов указанным критериям. Что же касается диагноза ГЭРБ, то в подавляющем большинстве исследований (18 из 23) он основывался только на результатах применения опросников; лишь в 3 работах диагноз ставился с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), и лишь в 2 исследованиях проводилась рН-импедансометрия пищевода.

Как известно, клинические симптомы СРК не специфичны, и под «маской» этого заболевания могут протекать язвенный колит и болезнь Крона, лимфоцитарный и коллагеновый колиты, целиакия и целый ряд других заболеваний. Отсутствие при постановке диагноза СРК полноценного лабораторного и инструментального обследования больных неизбежно приводит к его гипердиагностике.

Определенные сложности возникают и в случаях постановки диагноза ГЭРБ на основании данных, полученных при применении опросников, поскольку в настоящее время установлено, что некоторые симптомы (прежде всего, изжога) могут встречаться не только у больных ГЭРБ, но и у пациентов с функциональными расстройствами пищевода.

В ряде работ оценивалась частота сопутствующего СРК в зависимости от формы ГЭРБ: эрозивной (ЭРБ) или неэрозивной (НЭРБ). При этом у больных с НЭРБ СРК выявлялся, как правило, чаще, чем при ЭРБ. Так, H. Neumann и соавт. [6] нашли симптомы СРК у 63% больных НЭРБ и 44% пациентов с ЭРБ. По данным Y.W. Noh и соавт. [7], частота СРК у больных НЭРБ и ЭРБ составила соответственно 41,9% и 11,2%. Наличие НЭРБ повышало риск

развития СРК в 2,7 раза, тогда как при ЭРБ такой риск отсутствовал [8]. В свою очередь, С.К. Nagasako и соавт. [9] обнаружили у 65,5% больных СРК при проведении ЭГДС сопутствующую ГЭРБ, при этом в 80% случаев речь шла о ее неэрозивной форме. Диссонансом прозвучали данные, представленные M. El-Salhy и соавт. [10]. Авторы наблюдали 1489 больных СРК и выявили у 66% пациентов симптомы ГЭРБ; при проведении ЭГДС у 97% больных отмечалась картина эрозивного эзофагита (преимущественно стадия А по Лос-Анджелесской классификации).

Однако и распределение больных ГЭРБ на две основные формы не дает еще полного представления о частоте ее сочетания с СРК. Как известно, в тех случаях, когда у больных с изжогой и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода при проведении 24-часовой рН-импедансометрии выявляется отсутствие увеличения времени снижения рН в пищеводе < 4 свыше 5% от времени суток, нет корреляции между возникновением изжоги и эпизодами рефлюкса и отмечаются отрицательные результаты теста с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП). Таким пациентам ставится диагноз не эндоскопически негативной формы ГЭРБ, а функциональной изжоги (ФИ) — заболевания, которое включается в самостоятельную рубрику функциональных расстройств пищевода.

K.J. Lee и соавт. [11], проведя указанные исследования у больных с симптомами ГЭРБ и распределив затем пациентов на 3 группы (ЭРБ, НЭРБ и ФИ), обнаружили, что у больных с ФИ СРК встречается значительно чаще, чем у пациентов с НЭРБ и ЭРБ (соответственно в 39, 23 и 17% случаев). Аналогичные результаты были получены и другими авторами: I. Martinucci и соавт. [12] выявили у больных с ФИ сопутствующий СРК в 61,4% случаев, у пациентов с НЭРБ — в 39,6%.

В единичных работах оценивалась сравнительная частота сочетания с ГЭРБ различных вариантов течения СРК. Так, было установлено, что в случаях сочетания ГЭРБ и СРК у больных чаще всего (54%) отмечается диарейный вариант СРК [7]. Другие авторы показали, что, наоборот, смешанный вариант СРК встречается при сочетании СРК и ГЭРБ значительно чаще, чем диарейный (отношение шансов — ОШ 6,7), объяснив это преобладанием среди больных со смешанным вариантом СРК лиц с избыточной массой тела, являющейся доказанным фактором риска развития ГЭРБ [9].

Факторы, предрасполагающие к развитию сочетания ГЭРБ и СРК, остаются недостаточно изученными. Было обнаружено, что риск его возникновения повышается при курении (ОШ 3,16) [13]. Важную роль в формировании сочетания СРК и ГЭРБ играет **общность некоторых патогенетических звеньев обоих заболеваний**. Как известно, важное место в патогенезе ГЭРБ занимают повышение числа эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера, ослабление пищевода клиренса, замедление эвакуации из желудка [1]. В свою очередь, увеличение или уменьшение числа высокоамплитудных пропульсивных сокращений толстой кишки обуславливает ускорение или замедление транзи-

та кишечного содержимого и развитие диарейного или обстипационного вариантов СРК [14]. Таким образом, при обоих заболеваниях мы сталкиваемся с *нарушением двигательной функции желудочно-кишечного тракта*: при ГЭРБ — его верхних отделов, при СРК — нижних. Кроме того, применение беспроводной капсулы SmartPill (SP) показало, что у больных СРК не только изменено время транзита содержимого по кишечнику, но и в значительном числе случаев (76%) замедлено опорожнение желудка [15].

Общим патогенетическим фактором СРК и ГЭРБ служит *висцеральная гиперчувствительность*. Так, у больных СРК была выявлена повышенная чувствительность стенки нисходящего отдела ободочной кишки и прямой кишки к растяжению после введения баллона и его заполнения воздухом, степень которой коррелировала с выраженностью клинических симптомов [16]. В формировании висцеральной гиперчувствительности при СРК также играют роль воспалительные изменения слизистой оболочки слабой степени выраженности, повышение кишечной проницаемости, психологический дистресс, активация фронтальной части поясной извилины коры головного мозга [17, 18]. В настоящее время установлено, что висцеральная гиперчувствительность имеет значение в развитии в рамках ГЭРБ таких синдромов, как «истинная» (true) НЭРБ (этим термином обозначается эндоскопически негативная форма ГЭРБ, диагностированная после исключения ФИ и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу); синдром боли в грудной клетке (non-cardiac chest pain), представляющий собой внепищеводное проявление ГЭРБ; рефлюксный ларингит [19, 20]. Показательно, что у больных с СРК, предъявляющих жалобы на изжогу, кишечные симптомы оказались взаимосвязанными с повышенной чувствительностью стенки пищевода к его растяжению с помощью вводимого баллона [21].

В ряде работ изучались **особенности клинического течения** ГЭРБ и СРК в случае их сочетания. Было показано, что такие пациенты — по сравнению с больными с изолированно протекающими ГЭРБ и СРК — характеризуются большей выраженностью клинических симптомов ГЭРБ [22–24] и более высокой частотой внепищеводных симптомов данного заболевания (кашель, охриплость голоса) [8], худшим качеством сна [22], более высоким уровнем соматизации тревоги и депрессии [8, 22–25], более частой обращаемостью за медицинской помощью [22, 26] и более выраженным стремлением к проведению различных исследований [27], более низким качеством жизни [24, 26]. Правда, S.W. Lee и соавт. показали, что качество жизни больных с сочетанием ГЭРБ и СРК существенно не отличается от такового у пациентов с изолированной ГЭРБ [28].

Вопросы, касающиеся **лечения** больных с сочетанием ГЭРБ и СРК, изучены недостаточно, а данные о его эффективности, опубликованные в литературе, противоречивы. Ряд авторов считает наличие сопутствующего СРК фактором, способствующим рефрактерности ГЭРБ к терапии ИПП [24, 29]. Так, у больных ГЭРБ, не отве-

чавших на терапию ИПП, сопутствующий СРК обнаруживался в 27,2% случаев, а у пациентов, у которых прием ИПП оказался эффективным, — лишь в 7,7% [30]. Наличие у больных ГЭРБ СРК явилось фактором риска неэффективности поддерживающей терапии ИПП в течение 6 месяцев в режиме «по требованию» с постепенным ступенчатым снижением кратности их приема [31].

В то же время в литературе представлена точка зрения, что успешное лечение ГЭРБ способствует уменьшению частоты и выраженности симптомов сопутствующего СРК [32]. Так, Н. Mönnikes и соавт. [33] наблюдали 626 пациентов с ЭРБ, при этом у 13,6% из них были симптомы СРК. Больные получали пантопрозол в течение 16 недель. У всех больных за данный период времени было достигнуто заживление эрозий, при этом симптомы СРК продолжали сохраняться лишь у 4,7% пациентов. Через 6 месяцев их частота уменьшилась до 2,8%.

Интересные результаты были получены в работе Y. Raftopoulos и соавт. [34]. Больные с ГЭРБ и сопутствующим СРК были подвергнуты хирургическому лечению — лапароскопической фундопликации. После операции было отмечено статистически значимое уменьшение частоты симптомов ГЭРБ. При этом у 80,6% пациентов наблюдалось одновременное уменьшение выраженности симптомов СРК.

Положительная динамика симптомов сопутствующего СРК на фоне успешного лечения ГЭРБ привело к появлению гипотезы о том, что СРК-подобные симптомы у таких больных следует рассматривать как вариант внепищеводных проявлений ГЭРБ [35].

Давая общую оценку опубликованным в литературе исследованиям, посвященным сочетанию ГЭРБ и СРК, нельзя не согласиться с мнением N. Bartoli и соавт. [36], уделявших большое внимание этому вопросу. «Наши знания о сочетании ГЭРБ и СРК, а также ГЭРБ и функциональной диспепсии, ограничены, — писали они. — Большое число исследований имели своей целью изучить эти сочетания, но только несколько работ были выполнены с учетом патофизиологических критериев».

Что же на наш взгляд нужно сделать для углубления представлений о проблеме сочетания ГЭРБ и СРК и устранения имеющихся противоречий?

Прежде всего, необходима точная верификация диагнозов ГЭРБ и СРК. В случае обнаружения при ЭГДС нормальной слизистой оболочки пищевода у больных с симптомами ГЭРБ необходимо проведение рН-импедансометрии, способной разграничить между собой «истинную» (true) эндоскопически негативную форму ГЭРБ, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу и ФИ. Последние два вида нарушений рассматриваются в настоящее время в рамках функциональных расстройств пищевода, и их сочетание с СРК представляет собой самостоятельную проблему.

Диагноз СРК также должен быть подтвержден при колоноскопии (с обязательным взятием биопсии из разных отделов кишечника при подозрении на диарейный вариант СРК). Проведение в таких случаях дополнительного обследования (уровень кальпротектина в кале, антитела

к тканевой трансглутаминазе, водородный дыхательный тест, токсины А и В *Clostridium difficile*, водородный дыхательный тест с лактулозой) позволит избежать гипердиагностики СРК и выявить различные органические заболевания, которые могут протекать с СРК-подобными симптомами и интерпретироваться по результатам опросников как СРК. Только при таком подходе к диагностике ГЭРБ и СРК мы можем судить об истинной частоте сочетания этих заболеваний.

Проблема сочетания ГЭРБ и СРК недостаточно изучена в практической плоскости. Остается неясным, какой все же вариант СРК чаще сопутствует ГЭРБ, совершенно не разработана схема лечения таких больных. А ведь в этих вопросах существует немало «подводных камней». Как известно, ведущую роль в борьбе с болевым синдромом при СРК играют спазмолитики. Хороший эффект в таких случаях дает гиосцина бутилбромид. А ведь этот препарат относится к группе М-холинолитиков и способен снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера. Возможно ли применение при сочетании ГЭРБ и СРК других спазмолитиков?

Одним из доказанных побочных эффектов длительного применения ИПП является их нежелательное воздействие на кишечную микробиоту с возможностью развития синдрома бактериального роста в тонкой кишке [37]. Пока не выяснено, как эта терапия может отразиться на течении сопутствующего СРК.

Таким образом, в проблеме сочетания ГЭРБ и СРК остается пока еще немало нерешенных вопросов. Ответить на них можно будет только при проведении дальнейших хорошо спланированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiskii. Zhurnal. Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):75–95. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller M. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Nastaskin I., Mehdikhani E., Conklin J., Park S., Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51(12):2113–2120. DOI: 10.1007/s10620-006-9306-y
- Lovell R.M., Ford A.C. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(12):1793–1801. DOI: 10.1038/ajg.2012.336
- De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(35):5787–5797. DOI: 10.3748/wjg.v19.i35.5787
- Neumann H., Mönkemüller K., Kandulski A., Malfertheiner P. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig. Dis.* 2008;26(3):243–247. DOI: 10.1159/000121354
- Noh Y.W., Jung H.-K., Kim S.-E., Jung S.-A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010;16(2):148–156. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.2.148
- Nam S.Y., Ryu K.H., Park B.J. Irritable bowel syndrome is associated with gastroesophageal reflux symptom but not erosive esophagitis. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013;19(4):521–531. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.521
- Nagasako C.K., Garcia Montes C., Silva Lorena S.L., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016;108(2):59–64. DOI: 10.17235/eed.2015.3979/2015
- El-Salhy M., Gilja O.D., Hatlebakk J.G. Overlapping of irritable bowel syndrome with erosive esophagitis and the performance of Rome criteria in diagnosing IBS in a clinical setting. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(1):787–794. DOI: 10.3892/mmr.2019.10284
- Lee K.J., Kwon H.C., Cheong J.Y., Cho S.W. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion*. 2009;79(3):131–136. DOI: 10.1159/000209848
- Martinucci I., de Bortoli N., Di Fluri G., Mismas V., Gambaccini D., Leonardi G., Bellini M., Marchi S.P. Diagnosis of NERD in a population of patients with and without IBS: a pH-MII study. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(3):168.
- Fujiwara Y., Kubo M., Kohata Y., Machida H., Okazaki H., Yamagami H. et al. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern. Med.* 2011;50(21):2443–2447. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.6012
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(10):2456–69. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456
- DuPont A.W., Jiang Z.-D., Harold S.A., Snyder N., Galler G.W. Garcia Torres F., DuPont H.L. Motility abnormalities in irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2014;89(2):119–23. DOI: 10.1159/000356314
- Simren M., Törblom H., Palsson O.S., Van Tilburg V.A.L., Van Oudenhoove L., Tack J., Whitehead W.E. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patients. *Gut*. 2018;67(2):255–262. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312361
- Kanazawa M., Hongo M., Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26(3):119–21. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06640.x
- Deiteren A., De Wit A., Van der Linden L., De Man J.G., Pelckmans P.A., De Winter B.Y. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity: risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2016;79(1):29–38
- Knowles C.H., Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674–683. DOI: 10.1136/gut.2007.127886
- Katzka D.A., Pandolfino D.A., Kahrilas P.J. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: where Rome, Lyon and Montreal meet. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(4):767–776. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.015
- Rubenstein J.H., Nojkov B., Korsnes S., Adlis S.A., Shaw M.J., Weinman B. et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26:443–452. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03393.x
- Hsu C.S., Liu T.T., Wen S.H., Wang C.C., Yi C.H., Chen J.H. et al. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27(5):516–522. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000334
- Lei W.Y., Chang W.C., Wen S.H., Wong M.W., Hung J.S., Yi C.H. et al. Impact of concomitant dyspepsia and irritable bowel syndrome on symptom burden in patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019;118(4):797–806. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.12.002
- Funaki Y., Kaneko H., Rawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa Sh. et al. Impact of comorbid irritable bowel syndrome on

- treatment outcome in non-erosive reflux disease on long-term proton pump inhibitor in Japan. *Digestion*. 2017;96(1):39–45. DOI: 10.1159/000477801
25. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Sung W.H. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. DOI: 10.1159/000211715
26. De Vries D.R., Van Herwaarden M.A., Baron A., Smout A.J.P.M., Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007;42(8):951–956. DOI: 10.1080/00365520701204204
27. Lacy B., Ayyagari R., Guerin A., Lopez A., Shi S., Luo M. Factors associated with more frequent diagnostic tests and procedures in patients with irritable bowel syndrome. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2019;12:1756284818818326. DOI: 10.1177/1756284818818326
28. Lee S.W., Chang C.S., Lien H.C., Peng Y.C., Wu C.Y., Yeh H.Z. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease. *Med. Princ. Pract.* 2015;24(5):491–495. DOI: 10.1159/000431370
29. Zerbib F., Belhocine K., Simon M., Cardepoint M., Mion F., Bruley des Varannes S., Galmiche J.-P. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012;61(4):501–506. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300798
30. Garros A., Mion F., Marjoux S., Damon H., Roman S. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis. Esophagus*. 2016;29(7):787–793. DOI: 10.1111/dote.12374
31. Wu J.C., Lai L.H., Chow D.K., Wong G.L., Sung J.J., Chan F.K. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011;23(2):155–160.e31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01627.x
32. Guillemot F., Ducrotté P., Bueno L. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005;29(3):243–246. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80756-0
33. Mönnikes H., Schwan T., van Rensburg C., Straszak A., Theek C., Sander P., Lüthmann P. Randomized clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35(11):1279–1289. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05085.x
34. Raftopoulos Y., Papasavas P., Landreneau R., Hayetian F., Santucci T., Gagne D. et al. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg. Endosc.* 2004;18(4):655–659. DOI: 10.1007/s00464-003-8162-5
35. Gasiorowska A., Poh C.H., Fass R. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) — is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig. Dis. Sci.* 2009;54(9):1829–1834. DOI: 10.1007/s10620-008-0594-2
36. De Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(6):639–648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
37. Vaezi M.F., Yang Y.-X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48. Epub 2017 May 19. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.047