

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗЖОГИ

С. А. Баранов*, Ю. О. Шульпекова, В. М. Нечаев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119435, Российская Федерация, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Изжога — один из наиболее частых симптомов и особенно распространена в экономически развитых западных странах. Согласно классическим представлениям, в основе ее возникновения лежит активация хемо- и механорецепторов первичных сенсорных нейронов пищевода. Однако при воздействии повторных раздражителей возможно формирование сенситизации. Ее развитию способствует влияние стрессового гормона кортикотропин-релизинг-фактора. Для более четкой дифференциации изжоги как проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или заболевания функционального характера необходим внимательный анализ этого симптома с оценкой провоцирующих факторов, эффекта различных препаратов. Отсутствие ответа на терапию ингибиторами протонной помпы — важный опорный критерий для обоснованного подозрения на наличие функциональной патологии пищевода, хотя сенситизация играет важную роль в развитии изжоги также при неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Для дифференциальной диагностики в случаях рефрактерной и «эндоскопически негативной изжоги» показано проведение дополнительных исследований: эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения. Ингибиторы протонной помпы, высокоэффективные при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, могут помочь лишь в отдельных случаях функциональной изжоги и гиперсенситивности к рефлюксу; в этих случаях в качестве средств эмпирической терапии применяются препараты, влияющие на висцеральную гиперчувствительность.

Ключевые слова: изжога, пищеводная рН-импедансометрия, рефрактерная изжога, функциональная изжога

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Баранов С. А., Шульпекова Ю. О., Нечаев В. М. Современные представления о патогенезе изжоги. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 22–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-22-29>

MODERN CONCEPTS OF HEARTBURN PATHOGENESIS

S. A. Baranov*, Yu. O. Shulpekova, V. M. Nechayev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
1, building 1, Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Heartburn is one of the most widely spread symptoms particularly in population of economically developed Western countries. Traditionally it is considered to be related to activation of chemo- and mechanoreceptors of esophageal primary sensory neurons. Repeated stimulation may provoke visceral sensitization. Its development is facilitated by the stress hormone corticotropin-releasing factor. An attentive analysis of heartburn with an assessment of the provoking factors and effectiveness of drug therapy is required for differentiation of gastro-intestinal reflux disease and functional esophageal disease. The lack of response to proton pump inhibitors is an important criterion for suspicion on functional esophageal pathology although sensitization also plays an important role in genesis of heartburn in non-erosive reflux disease. In cases of refractory and «endoscopically negative heartburn», additional studies are justified: endoscopy with esophageal biopsies, 24h-pH-metry/pH-impedansometry, high-resolution manometry. Proton pump inhibitors, highly effective in reflux disease, may relieve heartburn only in some cases of functional heartburn and reflux hypersensitivity. In functional diseases medical therapy affecting visceral hypersensitivity may be used empirically.

Keywords: heartburn, esophageal pH-impedansometry, refractory heartburn, functional heartburn

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Baranov S. A., Shulpekova Yu. O., Nechayev V. M. Modern Concepts of Heartburn Pathogenesis. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 22–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-22-29>

Изжога — ощущение жжения или жгучей боли за грудиной и/или в подложечной области, которое может распространяться вверх по ходу пищевода и связано с патологическим рефлюксом содержимого желудка в пищевод и/или гиперсенсиitivностью пищевода [1]. Изжога может сопровождаться срыгиванием с ощущением кислого или горького вкуса во рту. Большинство людей эпизодически испытывают подобные проявления. Как признак болезни изжогу рассматривают при частоте возникновения ≥ 2 раз в неделю или хотя бы 1 раз в неделю, если она приносит значительный дискомфорт. Регулярно возникающая изжога значительно снижает качество жизни, вынуждает к изменению привычек и обращению за медицинской помощью [2–4].

Эпидемиология. Изжога — один из наиболее частых симптомов. 20–40% населения развитых стран регулярно испытывают изжогу. Например, в США изжога беспокоит ежедневно около 13 млн человек, раз в неделю — около 27 млн человек [5]. В ходе многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЭ)» установлено, что по меньшей мере раз в неделю появление изжоги отмечают 30–40% населения [6]. Практика показывает, что к врачу обращаются только треть пациентов. Одним из важнейших факторов, связанных с распространенностью изжоги, является избыточная масса тела [7]. В странах Азии распространенность этого симптома ниже. Например, в Китае еженедельно изжогу испытывают 0,8–3,1% жителей [8, 9].

Изжога — ведущий симптом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональных заболеваний пищевода — функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу [1, 10].

В то же время изжога может наблюдаться при заболеваниях с нарушением проходимости гастроэзофагеального перехода и замедлением эвакуации из желудка (опухолях, стриктурах, гастропарезе, функциональной диспепсии), воспалением слизистой пищевода «нерефлюксной» природы (эозинофильном эзофагите, лекарственном и инфекционном эзофагитах), значительно выраженных гиперкинетических нарушениях моторики пищевода (ахалазии кардии, диффузном и сегментарном эзофагоспазме), состояниях, сопровождающихся гиперсекрецией соляной кислоты (язвенной болезни 12-перстной кишки, синдроме Золлингера – Эллисона).

Патогенетические механизмы. Существовавшее ранее представление, что появление изжоги всегда связано с попаданием кислого содержимого желудка ($\text{pH} < 4$) в пищевод, в настоящее время пересмотрено. Серьезным поводом послужили исследования с суточным мониторингом pH, в ходе которых примерно у половины больных с «эндоскопически негативной изжогой» не обнаружено признаков патологического рефлюкса [11].

В последние годы рассматривались три модели происхождения этого симптома [12–14]. Вторая по времени модель, предложенная W. J. Barlow, R. C. Orlando, известна как «пенетрационная». В ней указывается на роль расширенных межэпителиальных контактов и повышенной

проницаемости слизистой, облегчающих проникновение протонов и других компонентов внутрипросветного содержимого в подслизистый слой, где происходит раздражение ноцицепторов. В последней модели D. Ang и соавт., объединяющей идеи двух предыдущих, в возникновении изжоги подчеркивается значение сенситивизации, или висцеральной гиперчувствительности [14]. Периферическая сенситивизация выражается в снижении порога возбудимости рецепторов в ответ на действие химических (кислый и слабокислый рефлюкс, пепсин, желчь, компоненты пищи) и механических (газовый рефлюкс, нарушения перистальтики пищевода) стимулов. Центральная сенситивизация выражается в гиперактивации нейронов центральной нервной системы и нарушении обработки афферентной информации, в результате чего порог восприятия боли снижается [15].

Начальным этапом восприятия изжоги служит активация афферентных ноцицептивных нейронов подслизистого слоя и межмышечного сплетения пищевода. Рецепторы первичных афферентных нервных волокон слизистой оболочки пищевода являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов; первичные афферентные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). Волокна в составе блуждающего нерва участвуют в реализации физиологических рефлексов, тогда как волокна в составе афферентных спинномозговых нервов отвечают за восприятие боли. Первичные сенсорные нейроны возбуждаются за счет активации протонами ваниллоидных рецепторов 1-го типа (англ. — transient receptor potential vanilloid type 1, сокр. англ. — TRPV1) и кислотозависимых ионных каналов (acid-sensitive ionic channels, ASIC).

Повторная, продолжительная активация TRPV1 под влиянием кислоты провоцирует развитие нейрогенного воспаления [16]. Интересно, что плотность этих рецепторов наиболее высока в проксимальной части пищевода, в области перстневидного хряща, тогда как в грудном и брюшном отделах пищевода она уменьшается. Особенно значительна популяция TRPV1 в мышечном слое [17].

Кислый рефлюкс можно рассматривать как одну из возможных причин сенситивизации. Даже у здоровых людей в эксперименте под влиянием соляной кислоты в пищеводе снижается порог восприятия слабых электрических стимулов и повторных воздействий кислоты. У пациентов с хронической изжогой этот порог снижается особенно заметно [18]. Описано, что в основе периферической сенситивизации лежит повышение функциональной активности TRPV1 и ASIC, пуриnergических рецепторов (P2X), рецепторов простагландина E2 в слизистой пищевода, концентрации субстанции P и нейрокина-1 [19–21].

Расширение межэпителиальных пространств, описанное при ГЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу, создает условия для развития воспаления низких градиентов; влияние провоспалительных цитокинов, в свою очередь, усугубляет разрушение плотных контактов [22–24]. На тонус нижнего пищеводного сфинктера и проницаемость слизистой также оказывают влияние изменения микро-

биоты пищевода с увеличением доли грамотригативных видов, высвобождающих липополисахарид [25].

Таким образом, сенситизации рецепторов пищевода способствует не только непосредственное воздействие кислого рефлюктата, но и развитие воспаления низких градаций [26].

Сенситизации отводится особая роль в возникновении регулярной изжоги при отсутствии эндоскопических изменений пищевода (так называемой «эндоскопически негативной изжоге»). Нужно оговориться, что во многих исследованиях прежних лет «эндоскопически негативную изжогу» фактически отождествляли с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). После более четкого выделения критериев функциональных расстройств пищевода стало понятно, что в эту группу (при условии исключения других заболеваний) могли попасть не только пациенты с НЭРБ, но и с функциональной изжогой и гиперчувствительностью к рефлюксу.

При НЭРБ снижен порог чувствительности к разнообразным стимулам, в том числе воздействию слюны, тепловым и механическим (растяжение), и этот порог значительно ниже, чем при эрозивном рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта [27]. Проксимальная часть пищевода при НЭРБ более восприимчива к воздействию кислоты; по данным импедансометрии, более проксимальное распространение кислого рефлюкса сильно коррелирует с возникновением изжоги [28].

Острый и хронический психоэмоциональный стресс, тревога и депрессия усиливают восприятие внутрипищеводных стимулов, что объясняют развитием не только центральной, но и периферической сенситизации к разнообразным стимулам, а также повышением частоты преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и нарушением моторики пищевода [12, 29–31]. Важную роль в этом отводят действию кортикотропин-рилизинг-гормона, высвобождающегося при стрессах [29]. Изжога, наряду с потерей аппетита и вздутием живота, — наиболее типичный симптом тревожных расстройств у мужчин [32].

При ГЭРБ раздражение ноцицепторов главным образом связывают с патологическим (продолжительным и выраженным) рефлюксом вследствие несостоятельности антирефлюксных механизмов. При этом заболевании появление изжоги в типичных случаях провоцируется приемом продуктов, замедляющих эвакуацию из желудка (жиры), значительно стимулирующих желудочную секрецию (экстрактивные вещества, выпечка), провоцирующих газовый/смешанный рефлюкс (употребление газированных напитков), а также повышение внутрибрюшного давления (физическая нагрузка, ношение тугих поясов, переизбыток), пребывание в горизонтальном положении. При гиперсекреции соляной кислоты изжога возникает натошак. Особую проблему представляет ночная изжога, сочетающаяся с расстройствами сна и, очевидно, патогенетически связанная с ними [30]. Изжогу провоцирует прием лекарственных препаратов (снижающих давление в нижнем пищеводном сфинк-

тере — кальциевые блокаторы, холинолитики, оказывающие раздражающее действие на слизистую: калий, тетрациклин, бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Для проведения дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с изжогой, в различных национальных рекомендациях подчеркивается важность тщательного анализа жалоб и анамнеза пациента, выявления «симптомов тревоги», оценки эффективности антисекреторной терапии. Эти сведения имеют большое значение для решения вопроса о необходимости дальнейшего углубленного обследования [1, 33].

Изжога и кислая регургитация — классические симптомы, достаточно специфичные для диагностики ГЭРБ на первом этапе обследования больного. На них можно опираться при принятии решения о назначении антисекреторной терапии. Для стандартизации диагностики ГЭРБ и оценки ответа на лечение рекомендуется пользоваться опросником GerdQ [33, 34]. При анализе клинической картины необходимо исключить «симптомы тревоги» (наличие дисфагии, болевых ощущений, часто возникающих тошноты и рвоты, признаки кровопотери из желудочно-кишечного тракта, немотивированное похудание, наличие пальпируемого образования в эпигастральной области, первое появление симптомов в возрасте 45–55 лет, отягощенный по раку пищевода или желудка семейный анамнез) [2, 33]. При «наличии симптомов тревоги» эндоскопическое исследование, безусловно, показано. В российских рекомендациях указывается, что даже в отсутствие «симптомов тревоги» желательнее проведение эндоскопии [2].

По мнению многих экспертов, отсутствие ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП) с большой вероятностью исключает то, что изжога обусловлена только патологическим рефлюксом и может свидетельствовать о развитии сенситизации [35]. Пациенты с установленным диагнозом НЭРБ и рефрактерной изжогой отличаются невысоким индексом массы тела, более частым наличием сопутствующих симптомов функциональной диспепсии и 1-го типа строения пищеводно-желудочного перехода по чикагской классификации (при котором зоны давления нижнего пищеводного сфинктера и ножки диафрагмы совпадают, а риск патологического рефлюкса минимален); индекс симптома при суточной рН-метрии обычно низкий, однако выше частота выявления нарушений перистальтики пищевода [36]. Все эти признаки косвенно свидетельствуют о том, что рефлюкс не играет столь значительной роли в генезе рефрактерной изжоги.

В свою очередь, улучшение на фоне приема ИПП не может рассматриваться как абсолютный диагностический критерий ГЭРБ; в части случаев он может объясняться эффектом плацебо, а также не позволяет полностью исключить гиперчувствительности к рефлюксу [1, 35, 37].

О рефрактерной изжоге можно говорить при отсутствии ответа на терапию ИПП, назначенных в оптимальном режиме — в стандартной дозе, за полчаса до приема

пищи в течение 4–8 недель [2]. При удвоении дозы ИПП исчезновения изжоги можно добиться не более чем у 20–30% таких больных [38].

При рефрактерной изжоге показано проведение:

- эндоскопии с биопсией для исключения эозинофильного эзофагита и других нерефлюксных эзофагитов, пищевода Барретта, аденокарциномы и самостоятельных заболеваний верхнего отдела с диспепсией и изжогой;

- внутрипищеводной суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, которые позволяют максимально объективно оценить характер рефлюкса и связь симптомов с эпизодами рефлюкса (рассчитать «индекс симптома»). По мнению экспертов, рН-импедансометрии следует отдавать предпочтение, хотя необходимы дальнейшие сопоставления [1, 2];

- пищеводной манометрии для исключения нарушения проходимости гастроэзофагеального перехода (в том числе ахалазии кардии) и «больших» нарушений моторики (отсутствия сократимости, дистального эзофагоспазма, гиперконтрактивного пищевода), которые могут сопровождаться чувством изжоги.

В российских рекомендациях также указано на необходимость проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости и рентгенографии пищевода и желудка с барием [2]. Вопрос о проведении эндоскопического ультразвукового исследования и других дополнительных исследований решается индивидуально по результатам эндоскопии и манометрии [1, 2, 33].

При эозинофильном эзофагите ведущим симптомом обычно является дисфагия с эпизодами вклинения пищевого комка, однако в ряде случаев преобладает изжога. Возможен «перекрест» эозинофильного эзофагита и ГЭРБ. Дифференциальная диагностика строится на комплексной оценке, с учетом аллергологического анамнеза и данных эндоскопии с биопсией слизистой пищевода после курса терапии ИПП. Наличие >15 эозинофилов в поле зрения в поверхностных слоях эпителия при увеличении $\times 40$ и эозинофильных абсцессов типично для эозинофильного эзофагита [34].

По данным катетерной или капсульной рН-метрии, о наличии ГЭРБ свидетельствуют признаки патологического рефлюкса (общее время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе $\geq 4,2\%$ за 24 ч и/или установление связи эпизодов рефлюкса с появлением изжоги). Как клинически значимый для диагностики ГЭРБ расценивают индекс симптома $> 50\%$. Индекс $< 25\%$ свидетельствует об отсутствии связи между рефлюксом и появлением изжоги. рН-импедансометрия проводится в меньшем числе центров, однако в дифференциальной диагностике ГЭРБ и функциональных расстройств, по-видимому, ей следует отдавать предпочтение, поскольку эта методика позволяет фиксировать слабокислый и щелочной рефлюкс, дифференцировать жидкостной и газовый рефлюкс, оценивать степень его проксимального распространения [1, 2]. Чувствительность катетерной рН-метрии в диагностике кислого рефлюкса по сравнению

с мультиканальной импеданс-рН-метрией составляет 58%, слабокислого рефлюкса — 28%.

Однако необходимо учитывать, что интерпретация данных рН-/рН-импедансометрии может быть неоднозначной, что связано с изменчивым характером рефлюкса в разные дни и различной степенью точности, с которой пациенты фиксируют в дневнике свои ощущения [39].

рН-/рН-импедансометрия не позволяет абсолютно точно подтвердить или исключить ГЭРБ. У 30–50% пациентов с НЭРБ кислотная экспозиция в пищеводе соответствует норме. Патологический рефлюкс не регистрируется в среднем в 25% случаев эрозивного рефлюкс-эзофагита и в 7% случаев — пищевода Барретта [28]. Интересно, что при НЭРБ отмечено большее время кислотной экспозиции в горизонтальном положении и более равномерное распределение рефлюктата проксимально. Факторы, способствующие более выраженной изжоге при кислотном рефлюксе, — его проксимальное распространение, более низкий рН, большой объем рефлюктата, примесь газового рефлюкса, замедленное время клиренса [28]. Проксимальное распространение рефлюкса — важный фактор, влияющий на выраженность изжоги, независимо от того, является он кислым или слабокислым [40]. Это можно объяснить суммацией раздражения кислоточувствительных рецепторов по ходу пищевода или сенситизацией верхнего отдела [28].

При функциональных расстройствах пищевода — функциональной изжоге и гиперчувствительности к рефлюксу основную роль в происхождении изжоги отводят сенситизации к физиологическому или пограничному рефлюксу и компонентам внутрипросветного содержимого [1].

У большинства пациентов с функциональной изжогой и большинства больных с гиперчувствительностью к рефлюксу отсутствует эффект от применения ИПП и модуляторов моторики. 50–75% случаев рефрактерной изжоги обусловлены наличием функциональных расстройств пищевода [1, 37]. Положительное действие могут оказывать препараты, направленные на снижение порога болевой чувствительности (трициклические антидепрессанты в малых дозах, ингибиторы обратного захвата серотонина и габапентеноиды), а также их комбинация с ИПП [1, 37].

Согласно Римскому консенсусу IV, критериями, необходимыми для диагностики функциональных расстройств, служат:

- возникновение ощущения болезненного или дискомфортного жжения за грудиной не реже 2 раз в неделю в течение последних 3 мес. при условии первого появления, по крайней мере, за 6 мес. до постановки диагноза;
- рефрактерность к оптимальной антисекреторной терапии;
- исключение ГЭРБ (в том числе по данным суточной рН-/рН-импедансометрии), структурных изменений пищевода (по данным эндоскопии), эозинофильного эзофагита (в том числе, по данным микроскопии), нарушения проходимости гастроэзофагеального перехода

и «больших» расстройств моторики пищевода (по данным манометрии высокого разрешения) [1]. «Малые» расстройства моторики (нарушение продвижения болуса) могут наблюдаться и при отсутствии какой-либо симптоматики и не исключают функциональную природу изжоги [1].

Диагностическое значение других дополнительных исследований пока не определено, и вопрос об их проведении решается индивидуально [1].

При функциональной изжоге при рН-/рН-импедансометрии не выявляются признаки патологического рефлюкса, индекс симптома низкий («отрицательный») [1]. При гиперчувствительности к рефлюксу не выявляются признаки патологического рефлюкса, отсутствует патологический рефлюкс, однако заметно чаще, чем при функциональной изжоге, выявляется слабокислый и проксимальный рефлюкс [41], а также определяется связь эпизодов слабокислого, щелочного или газового рефлюкса с возникновением изжоги (индекс симптома «положительный») [42]. Предложены высокоинформативные параметры импеданса, помогающие дифференцировать НЭРБ и функциональные заболевания пищевода: индекс перистальтической волны, индуцированной глотками после рефлюкса (post-reflux swallow-induced peristaltic wave index, PSPW) и базовый уровень ночного импеданса (mean nocturnal baseline impedance MNBI) [43, 44].

В Римских критериях II понятие, соответствующее сегодня «гиперчувствительности к рефлюксу», обозначалось как «гиперсенситивный пищевод». В Римских критериях III оно рассматривалось как вариант НЭРБ с нормальной кислотной экспозицией и положительным индексом симптома. В последней версии Римского консенсуса этот вариант вновь выделен как самостоятельный тип функциональных расстройств. При гиперчувствительности к рефлюксу у части больных эффективны ИПП в стандартной или двойной дозе [45]. При некишлом рефлюксе ИПП, как правило, не купируют изжогу [46]. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о хороших результатах антирефлюксных операций у больных с непатологическим кислым и слабокислым рефлюксом, однако ограниченный объем данных не позволяет сделать однозначные выводы [47].

По всей вероятности, гиперчувствительность к рефлюксу представляет собой неоднородное состояние. Есть мнение, что случаи, когда терапия ИПП оказывается эффективной, можно отнести к «перекресту» функционального расстройства с НЭРБ, с различной выраженностью рефлюкса в разные дни [10, 39]. В подобных случаях обоснована комбинированная терапия ИПП и средствами, блокирующими гиперчувствительность [1, 41]. Здесь необходимо учитывать, что последние могут оказаться эффективными не только при функциональных расстройствах, но и у определенной части больных ГЭРБ, так как повышают порог боли [39].

НЭРБ и функциональные нарушения чаще встречаются у женщин; по-видимому, этот факт может свидетельствовать о том, что в основе изжоги при НЭРБ также заложен механизм сенситизации [48].

Учитывая, что данные суточного мониторинга рН и импеданса могут быть переменными, для более точного выделения НЭРБ среди случаев «эндоскопически негативной изжоги» предложено применять эндоскопию с высоким разрешением, аутофлюоресцентную эндоскопию, оценку экспрессии гена К1 67 и некоторые другие методы, диагностическая точность которых пока не прошла должную оценку [49, 50].

Заключение. Для более четкой дифференциации изжоги как проявления ГЭРБ или заболевания функционального характера необходим внимательный анализ этого симптома с оценкой провоцирующих факторов, эффект различных препаратов, заполнение опросника. Отсутствие ответа на терапию ИПП — важный опорный критерий для обоснованного подозрения на наличие функциональной патологии пищевода. Для дифференциальной диагностики в случаях рефрактерной изжоги и изжоги без изменений при эндоскопии необходимо проведение дополнительных исследований: эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения. Механизм сенситизации, по всей видимости, играет важную роль в развитии изжоги не только при функциональных расстройствах пищевода, но и при НЭРБ. ИПП, высокоэффективные при ГЭРБ, могут помочь лишь в отдельных случаях функциональной изжоги и гиперсенситивности к рефлюксу. При функциональных расстройствах в качестве средств эмпирической терапии рекомендуется назначение препаратов, влияющих на висцеральную гиперчувствительность.

Литература

1. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. Prakash, Miwa H, Pandolfino J. E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368–1379.
2. 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.
3. Xiao-Li G., Hui W. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. *International Journal of Nursing Sciences*. 2015; 2(1): 110–114. DOI: 10.1016/j.ijnss.2015.02.003.
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Update October 2015. <http://www.worldgastroenterology.org>.
5. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–1354.
6. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. А., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Ю. А., Бутов М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЭ»). *Терапевтический архив*. 2011; 1: 45–50.
7. Chang P., Friedenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43(1): 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
8. Pan Guozong, Xu Guoming, Ke Meiyun, Han Shaomei, Guo Huiping, Li Zhaoshen, Fang Xiucui, Zou Duowu, Lu Sucai, Liu Jing. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux

- disease in China: Beijing and Shanghai. *Chin. J. Dig. Dis.* 2000; 1: 28. DOI: 10.1046/j.1443-9573.2000.00001.x.
9. Zhang L, Tu L, Chen J, Bai T, Song J, Xiang X, Wang R, Hou X. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5289.
 10. Шептулин А. А., Кайбышева В. О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017; 27(2): 13–18.
 11. Martinez S. D., Malagon I., Garewal H. S., Cui H., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 537–545.
 12. Fass R., Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*. 2002; 51: 885–892.
 13. Barlow W. J., Orlando R. C. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 771–778.
 14. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5: 383–392.
 15. Bredenoord A. J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 8–15.
 16. Silva R. O., Bingana R. D., Sales T. M. A. L., Moreira R. L. R., Costa D. V. S., Sales K. M. O., Brito G. A. C., Santos A. A., Souza M. A. N., Soares P. M. G., Sifrim D., Souza M. H. L. P. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; e13340. DOI: 10.1111/nmo.13340.
 17. Orlando R. C. Esophageal mucosal defense mechanisms. Part 1 Oral cavity, pharynx, and esophagus. *GI Motil.* Online 2006. DOI: 10.1038/gimo15.
 18. Szczesniak M. M., Fuentealba S. E., Cook I. J. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin. J. Pain.* 2013; 29(1): 70–77. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182478826.
 19. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T., Kamada K., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yoshikawa T., Kuramoto H. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2237–2243. DOI: 10.1007/s10620-012-2337-7.
 20. Shieh K. R., Yi C. H., Liu T. T., Tseng H. L., Ho H. C., Hsieh H. T., Chen C. L. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(9): 971–978.
 21. Guarino M. P. L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., Panzera F., Behar J., Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with nonerosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 746–751.
 22. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., Dulbecco P., Marabotto E., Gemignani L., Bruzzone L., De Bortoli N., Frigo A. C., Fiocca R., Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 473–482.
 23. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012 Jul; 1258: 9–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x.
 24. Tobey N. A., Hosseini S. S., Argote C. M., Dobrucali A. M., Awayda M. S., Orlando R. C. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 13–22.
 25. Yang L., Lu X., Nossa C. W., Francois E., Peek R. M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
 26. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368–1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 27. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A. M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(4): 432–440.
 28. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 8–21. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8.
 29. Cho Y. K. Can Acute Stress Cause Esophageal Hypersensitivity in Healthy Individuals? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23(4): 483–484. DOI: 10.5056/jnm17118.
 30. Jung H., Choung R. S., Talley N. J. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 22–29. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
 31. Javadi S. A. H. S., Shafikhani A. A. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic Physician*. 2017; 9(8): 5107–5112. DOI: 10.19082/5107.
 32. Sobański J. A., Klasa K., Mielińska M., Rutkowski K., Dembińska E., Müldner-Nieckowski Ł., Cyranka K., Smiatek-Mazgaj B., Popiołek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry — what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10(4): 222–228. DOI: 10.5114/pg.2015.51213.
 33. Katz Ph. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
 34. Кайбышева В. О., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Сторонова О. А., Коньков М. Ю., Маев И. В., Ивашкин В. Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 5: 15–23.
 35. Abdallah J., George N., Yamasaki T., Ganocy S., Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jun 15. pii: S1542-3565(18)30628-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
 36. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., Min-hu Ch., Yinglian X. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(5): 674–679. DOI: 10.1111/nmo.12763.
 37. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A. J., Franchi R., Bertani L., Furnari M., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26: 28–35.
 38. Fass R., Sontag S. J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 50–56.
 39. Emerenziani S., Ribolsi M., Sifrim D., Blondeau K., Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21: 253–258.
 40. Penagini R., Sweis R., Mauro A., Domingues G., Vales A., Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 21: 265–272. DOI: 10.5056/jnm14075.
 41. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 159–168.
 42. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 43. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., Tolone S., Savarino V., Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Dis-

- ease: New Perspectives. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(8): 1881–1889. DOI: 10.1007/s10620-017-4625-8.
44. Трухманов А. С., Кайбышева В. О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В. Т. Ивашкина. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2013: 32.
 45. Savarino E., Zentilin P., Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 371–380.
 46. Weijenberg P. W., Cremonini F., Smout A. J., Bredenoord A. J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24: 747–757; e350.
 47. De Bortoli N., Ottonello A., Zerbib F., Sifrim D., Gyawali C. P., Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1380(1): 218–229. DOI: 10.1111/nyas.13169.
 48. Kim Y. S., Kim N., Kim G. H. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(4): 575–588. DOI: 10.5056/jnm16138.
 49. Chu C., Du Q., Li C., Zhang L., Zhou X., Zuo F., Zhang Y., Li F., Xie G., Li Y. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175263. DOI: 10.1371/journal.pone.0175263.
 50. Luo X., Guo X. X., Wang W. F., Peng L. H., Yang Y. S., Uedo N. Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3845–3851. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3845.
- ## References
1. Aziz Q., Fass R., Gyawali C., Prakash, Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1368–1379.
 2. Ivashkin V. T., Maev I. V., Truhmanov A. S., Baranskaya E.K., Dronova O. B., Zaratjanz O. B., Sajfutdinov P. G., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Pirogov C. C., Kusherjavij Y. A., Storonova O. A., Andreev D. N. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease of the Russian gastroenterological association. *Roscijskij zhurnal gastroenterologii i koloproktologii.* 2017; 27(4): 75–95 (In Russ).
 3. Xiao-Li G., Hui W. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. *International Journal of Nursing Sciences.* 2015; 2(1): 110–114. DOI: 10.1016/j.ijns.2015.02.003.
 4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Update October 2015. <http://www.worldgastroenterology.org>.
 5. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012; 61(9): 1340–1354.
 6. Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S., Vasiljev Y. A., Tkashenko E. I., Abdulkhakov Y. A., Butov M. A., Eremina E. Y., Zinchuk L. I., Zukanov V. V. Results of a multicentre study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» («MEGRE»). *Terapevticheskij arhiv.* 2011; 1: 45–50 (In Russ).
 7. Chang P., Friedenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43(1): 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
 8. Pan Guozong, Xu Guoming, Ke Meiyun, Han Shaomei, Guo Huiqing, Li Zhaoshen, Fang Xiucui, Zou Duowu, Lu Sucai, Liu Jing. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai. *Chin. J. Dig. Dis.* 2000; 1: 28. DOI: 10.1046/j.1443-9573.2000.00001.x.
 9. Zhang L., Tu L., Chen J., Bai T., Song J., Xiang X., Wang R., Hou X. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(46): e5289.
 10. Sheptulin A. A., Kajbyшева V. O. Functional heartburn and hypersensitivity of the esophagus to reflux (Based on the Roman criteria for functional diseases of the esophagus IV revision). *Roscijskij zhurnal gastroenterologii i koloproktologii.* 2017; 27(2): 13–18 (In Russ).
 11. Martinez S. D., Malagon I., Garewal H. S., Cui H., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 537–545.
 12. Fass R., Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* 2002; 51: 885–892.
 13. Barlow W. J., Orlando R. C. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology.* 2005; 128: 771–778.
 14. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5: 383–392.
 15. Bredenoord A. J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 8–15.
 16. Silva R. O., Bingana R. D., Sales T. M. A. L., Moreira R. L. R., Costa D. V. S., Sales K. M. O., Brito G. A. C., Santos A. A., Souza M. A. N., Soares P. M. G., Sifrim D., Souza M. H. L. P. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; e13340. DOI: 10.1111/nmo.13340.
 17. Orlando R. C. Esophageal mucosal defense mechanisms. Part 1 Oral cavity, pharynx, and esophagus. *GI Motil.* Online 2006. DOI: 10.1038/gimo15.
 18. Szczesniak M. M., Fuentealba S. E., Cook I. J. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin. J. Pain.* 2013; 29(1): 70–77. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182478826.
 19. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T., Kamada K., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yoshikawa T., Kuramoto H. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2237–2243. DOI: 10.1007/s10620-012-2337-7.
 20. Shieh K. R., Yi C. H., Liu T. T., Tseng H. L., Ho H. C., Hsieh H. T., Chen C. L. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(9): 971–978.
 21. Guarino M. P. L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., Panzera F., Behar J., Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with nonerosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 746–751.
 22. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., Dulbecco P., Marabotto E., Gemignani L., Bruzzone L., De Bortoli N., Frigo A. C., Fiocca R., Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 473–482.
 23. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012 Jul; 1258: 9–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x.
 24. Tobey N. A., Hosseini S. S., Argote C. M., Dobrucali A. M., Awayda M. S., Orlando R. C. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 13–22.
 25. Yang L., Lu X., Nossa C. W., Francois F., Peek R. M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
 26. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1368–1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 27. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A. M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(4): 432–440.
 28. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 8–21. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8.

29. Cho Y. K. Can Acute Stress Cause Esophageal Hypersensitivity in Healthy Individuals? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23(4): 483–484. DOI: 10.5056/jnm17118.
30. Jung H., Choung R. S., Talley N. J. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 22–29. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
31. Javadi S. A. H. S., Shafikhani A. A. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic Physician.* 2017; 9(8): 5107–5112. DOI: 10.19082/5107.
32. Sobański J. A., Klasa K., Mielimaka M., Rutkowski K., Dembińska E., Müldner-Nieckowski Ł., Cyranka K., Smiatek-Mazgaj B., Popiotek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry — what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10(4): 222–228. DOI: 10.5114/pg.2015.51213.
33. Katz Ph. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
34. Kajbysheva V. O., Kucheryavij Yu. A., Truhmanov A. S., Storonova O. A., Kon'kov M. Yu., Maev I. V., Ivashkin V. T. Results of a multi-center observational study on the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of GERD. *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2013; 5: 15–23.
35. Abdallah J., George N., Yamasaki T., Ganocy S., Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jun 15. pii: S1542-3565(18)30628-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
36. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., Min-hu Ch., Yinglian X. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(5): 674–679. DOI: 10.1111/nmo.12763.
37. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A. J., Franchi R., Bertani L., Furnari M., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26: 28–35.
38. Fass R., Sontag S. J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 50–56.
39. Emerenziani S., Ribolsi M., Sifrim D., Blondeau K., Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21: 253–258.
40. Penagini R., Sweis R., Mauro A., Domingues G., Vales A., Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 21: 265–272. DOI: 10.5056/jnm14075.
41. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 159–168.
42. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
43. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., Tolone S., Savarino V., Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(8): 1881–1889. DOI: 10.1007/s10620-017-4625-8.
44. Truhmanov A. S., Kajbysheva V. O. pH-impedancemetry of the esophagus. Manual for doctors. Ed. by Acad. RAMS, prof. V. T. Ivashkin. M.: ID MEDPRAKTIKA-M; 2013: 32.
45. Savarino E., Zentilin P., Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 371–380.
46. Weijenborg P. W., Cremonini F., Smout A. J., Bredenoord A. J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24: 747–757; e350.
47. De Bortoli N., Ottonello A., Zerbib F., Sifrim D., Gyawali C. P., Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1380(1): 218–229. DOI: 10.1111/nyas.13169.
48. Kim Y. S., Kim N., Kim G. H. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(4): 575–588. DOI: 10.5056/jnm16138.
49. Chu C., Du Q., Li C., Zhang L., Zhou X., Zuo F., Zhang Y., Li F., Xie G., Li Y. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175263. DOI: 10.1371/journal.pone.0175263.
50. Luo X., Guo X. X., Wang W. F., Peng L. H., Yang Y. S., Uedo N. Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3845–3851. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3845.

Послупила 12.09.2018
Received September 12.2018

Сведения об авторах

Баранов Сергей Алексеевич*, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Шульпекова Юлия Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: jshulpekova@gmail.com.

Нечаев Владимир Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Information about the authors

Baranov Sergej A.*, Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Shul'pekova Yuliya O., Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: jshulpekova@gmail.com.

Nechaev Vladimir M., Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: brunhild1958@mail.ru.