УДК 615.47:616.329/.616.34-008

О.В. Крапивная

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВНУТРИПИЩЕВОДНОГО И ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО РН-МОНИТОРИНГА У БОЛЬНЫХ НЕЭРОЗИВНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОЧЕТАННОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖКТ

НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-408-347, г. Хабаровск

Резюме

Обследовано 114 больных неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) (83 женщины, средний возраст 38,9±1,8 лет), которые, в зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии (ФД), были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела: группа НЭРБ (n=27), группа НЭРБ+СРК (n=32), группа НЭРБ+ФД+СРК (n=55). Проведен сравнительный анализ результатов пролонгированного (48-часового) внутрипищеводного и интрагастрального pH-мониторинга у пациентов 3 групп. Индекс DeMeester был достоверно выше у больных в группах НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК, чем в группе НЭРБ (27,9 (24,5; 67,1); 37,3 (27,6; 64,7) и 24,1 (14,9; 28,8), соответственно, p=0,0001). Среди больных с сочетанной функциональной патологией ЖКТ отмечено достоверное увеличение доли лиц с выраженными дуоденогастральными рефлюксами (ДГР) (37,5 % в группе НЭРБ+СРК, 34,5 % в группе НЭРБ+ФД+СРК в сравнении с 7,5 % в группе НЭРБ, p<0,017). Удельный вес больных с выявленной взаимосвязью отрыжки воздухом с патологической экспозицией кислоты в пищеводе был достоверно выше в группах НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК, чем в группе НЭРБ (91,3 %, 84,0 % и 40,0 %, соответственно, p<0,017). Таким образом, для больных НЭРБ с сочетанной функциональной патологией ЖКТ характерно статистически значимое повышение индекса DeMeester, увеличение доли лиц с выраженными ДГР, наличие достоверной связи отрыжки воздухом с патологической экспозицией кислоты в пищеводе.

Ключевые слова: **пролонгированный pH-мониторинг, неэрозивная рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия.**

O.V. Krapivnaya

RESULTS OF PROLONGED ESOPHAGEAL AND GASTRIC PH MONITORING IN NON-EROSIVE REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH COMORBID FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

Non-government healthcare institution «Khabarovsk-1 Road clinical hospital, Open Society «Russian Railways», Khabarovsk

Summary

The aim of this study was to estimate the results of prolonged (48-h) esophageal and gastric pH monitoring in non-erosive reflux disease (NERD) patients with comorbid functional gastrointestinal disorders (FGD). Patients with NERD (n=114, 83 female, mean age 38,9±1,8 years) were divided into three different groups according to presence of irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD): NERD group (n=27), NERD+IBS group (n=32) and NERD+FD+IBS group (n=55). There was no significant difference between the three groups with regard to age, sex or BMI. Results of prolonged pH-monitoring were compared between the three groups. DeMeester index was significantly higher in NERD+IBS and NERD+FD+IBS groups than those in NERD group (27,9 (24,5; 67,1) and 37,3 (27,6; 64,7), respectively, versus 24,1 (14,9;28,8), p=0,0001). Severe duodenogastric refluxes (DGR) was more frequent in patients of NERD+IBS and NERD+FD+IBS groups compared to NERD group (37,5 % and 34,5 %, respectively, versus 7,5 %, p<0,017). Pathological acid exposure was significantly often associated with the presence of belching in patients of NERD+IBS and NERD+FD+IBS groups than those in NERD group (91,3 % and 84,0 %, respectively, versus 40,0 %, p<0,017). Thus, NERD patients with comorbid FGD are characterized by a significant increase of DeMeester index, increasing the number of severe DGR, a positive association of pathological acid exposure with belching.

Key words: **prolonged pH monitoring, non-erosive reflux disease, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia.**

Патофизиология НЭРБ до сих пор является предметом интенсивных исследований [6]. В литературе активно обсуждается роль сочетанных функциональных расстройств ЖКТ в формировании НЭРБ у части пациентов [6]. В настоящее время известно, что частота НЭРБ у больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника колеблется, по данным разных авторов, от 11 до 79 % [8, 5]. Коморбидные функциональные заболевания ЖКТ являются независимыми прогностическими факторами более тяжелого рефрактерного течения НЭРБ [6]. Патофизиологические особенности НЭРБ у больных с функциональными расстройствами ЖКТ до конца не изучены, что приводит к определенным трудностям в выборе эффективной терапии у данной группы пациентов [6].

Целью нашего исследования явилось изучение результатов пролонгированного (48-часового) внутрипищеводного и интрагастрального pH-мониторинга у больных НЭРБ с сочетанной функциональной патологией ЖКТ.

Материалы и методы

Обследовано 114 больных НЭРБ (83 женщины, средний возраст 38,9±1,8 лет). НЭРБ диагностирована при наличии симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), неизменной слизистой оболочки пищевода по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), а также при обнаружении патологической экспозиции кислоты в пищеводе по данным мониторирования внутрипищеводного pH. В зависимости от наличия синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии (ФД) больные НЭРБ были разделены на 3 группы: группа НЭРБ (n=27, 19 женщин, средний возраст 42,1±2,4 лет), группа НЭРБ+СРК (n=32, 22 женщины, средний возраст – 36,4±2,5 лет), группа НЭРБ+ФД+СРК (n=55, 42 женщины, средний возраст – 38,3±1,5 лет). Диагноз СРК и ФД устанавлен согласно III Римским критериям [9]. Всем больным выполнен пролонгированный внутрипищеводный и интрагастральный pH-мониторинг с помощью аппарата «Digitrapper Mk III, Synectics Medical». При выполнении pH-мониторинга использовали 3-канальный катетер с расстоянием между электродами 5 см. После установки катетера электроды находились на расстоянии 5 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в зоне НПС и фундальном отделе желудка. Во время проведения pH-мониторинга пациенты вели дневники, в которых отмечали время появления симптомов, приема пищи, сна. Пациенты не получали антисекреторные препараты в течение 10 дней до выполнения ЭГДС и pH-мониторинга.

Статистическую обработку данных провели с помощью пакета программ Microsoft Office 2010 (Excel) и Biostat-2000. Показатели pH-мониторинга представлены как медиана (25 процентиль, 75 процентиль) (Me (25;75)). Сравнение показателей pH-мониторинга проводили с использованием критерия Крускалла-Уоллиса. Другие количественные переменные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения (X±mx), для оценки статистической значимости наблюдаемых различий использовали t-критерий Стьюдента. Качественные переменные сравнивали с использованием χ^2. В связи с проведением множественных сравнений был использован метод Бонферрони, согласно которому принятый уровень значимости (0,05) разделен на число проверяемых гипотез (3). В результате критический уровень значимости в нашем исследовании составил 0,017. Если значение p оказывалось меньше 0,05, но не достигало критического уровня значимости, определенного с помощью метода Бонферрони (0,05>p>0,017), то различия находились на уровне статистической тенденции.

Результаты и обсуждение

Не отмечено достоверных различий между тремя группами пациентов по полу, возрасту и индексу массы тела (p>0,05). Жалобы на изжогу и/или регургитацию чаще предъявляли больные группы НЭРБ (в 74,0 % случаев), чем больные группы НЭРБ+СРК (в 50,0 % случаев) или НЭРБ+ФД+СРК (в 54,5 % случаев), однако различия не достигали статистической значимости (p>0,05). Отрыжка воздухом достоверно чаще наблюдалась у пациентов группы НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК, чем группы НЭРБ (71,9 %, 90,9 % и 37,0 %, соответственно, p<0,017).

В таблице показана сравнительная характеристика основных показателей pH-мониторинга у больных 3-х групп. Число кислых гастроэзофагеальных рефлюксов было повышенным у всех обследованных больных. Наибольшее количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов зарегистрировано у больных НЭРБ без сочетанной патологии ЖКТ, различия с группой НЭРБ+СРК достигали уровня статистической тенденции (p=0,022). Процент времени за 24 часа с уровнем внутрипищеводного pH менее 4 единиц был сопоставим в группах НЭРБ и НЭРБ+СРК, но оказался существенно выше у больных с синдромом перекреста НЭРБ, ФД и СРК. Различия между группой НЭРБ+ФД+СРК и двумя другими группами достигали уровня статистической тенденции (p<0,05). Увеличение экспозиции кислоты в пищеводе у больных с сочетанием НЭРБ, ФД и СРК, вероятно, связано с замедлением химического клиренса пищевода. В отличие от больных НЭРБ, у пациентов с сочетанной патологией ЖКТ (НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК) отмечалось удлинение времени химического клиренса пищевода. Однако статистически значимых различий между группами получено не было. Показатель DeMeester был достоверно выше у больных НЭРБ с сочетанной функциональной патологией пищеварительного тракта, чем у пациентов с НЭРБ (p=0,0001). Процент времени за 24 часа с внутрипищеводным pH более 7 единиц достоверно не отличался между пациентами 3 групп (p>0,05). Число щелочных рефлюксов в пищевод было повышенным у всех обследованных больных, статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Обнаружена статистическая тенденция к увеличению уровня интрагастрального pH у больных НЭРБ с сочетанными функциональными заболеваниями ЖКТ. Это можно объяснить повышенным количеством дуоденогастральных рефлюксов у данной категории больных (p<0,017). Кроме этого, среди больных с коморбидной патологией ЖКТ отмечено статистически значимое увеличение доли лиц с выраженными ДГР (37,5 % в группе НЭРБ+СРК, 34,5 % в группе НЭРБ+ФД+СРК в сравнении с 7,5 % в группе НЭРБ, p<0,017). Согласно пособию для врачей 2015 года под редакцией академика РАН, проф. В.Т. Ивашкина, ДГР считались выраженными, если продолжительность всех ДГР была более 10 % в течение 24 часов [4].

В процессе выполнения pH-мониторинга пациенты вели дневники, где указывали время появления и тип симптомов. Наиболее распространенными симптомами явились изжога, регургитация и отрыжка воздухом. Временная связь между данными симптомами и эпизодами рефлюкса выражена с помощью индекса симптома. Индекс симптома считался положительным, если доля симптомов, вызванных рефлюксом содержимого желудка в пищевод, составила ≥50 % от общего количества симптомов в течение 24 часов [7]. Положительный индекс симптома для изжоги и/или регургитации

чаще отмечался у пациентов группы НЭРБ (в 85,0 % случаев), чем у больных групп НЭРБ+СРК (в 50,0 % случаев) и НЭРБ+ФД+СРК (в 53,3 % случаев), различия достигали уровня статистической тенденции ($p<0,05$). Доля лиц с положительным индексом симптома для отрыжки воздухом была достоверно выше среди больных групп НЭРБ+СРК и НЭРБ+ФД+СРК, чем среди группы НЭРБ (91,3 %, 84,1 %, 40,0 %, соответственно, $p<0,017$). Индекс симптома свидетельствовал о тесноте связи между клиническими симптомами и эпизодами рефлюкса [7].

Таблица

Сравнительная характеристика показателей пролонгированного внутрипищеводного и интрагастрального pH-мониторинга у больных НЭРБ 3-х групп

Показатель/ 24 ч, Me (25; 75)	Группы больных НЭРБ, (n=114)			p		
	НЭРБ, (n=27)	НЭРБ + СРК, (n=32)	НЭРБ + ФД + СРК, (n=55)	1/2	2/3	1/3
№ группы	1	2	3			
Время с внутрипищеводным pH<4, %	6,4 (6,3; 13,4)	6,3 (5,8; 12,2)	9,3 (7,0; 15,5)	0,924	0,049	0,040
Количество кислых гастроэзофагеальных рефлюксов	91,0 (64,5; 110,0)	87,0 (51,0; 88,0)	88,0 (64,0; 110,0)	0,022	0,057	0,910
Химический клиренс соляной кислоты, с	130,0 (97,5; 140,9)	136,2 (98,3; 157,1)	138,3 (94,2; 150,9)	0,719	0,906	0,654
Показатель DeMeester	24,1 (14,9; 28,8)	27,9 (24,5; 67,1)	37,3 (27,6; 64,7)	0,0001	0,385	0,0001
Время с внутрипищеводным pH>7, %	14,2 (7,8; 21,7)	16,6 (9,5; 23,3)	17,3 (10,0; 24,6)	0,347	0,920	0,379
Количество щелочных рефлюксов в пищевод	33,0 (25,0; 40,0)	31,0 (27,0; 48,0)	32,0 (24,5; 53,0)	0,554	0,236	0,122
Базальный уровень pH фундального отдела желудка, ед.	1,5 (1,1; 1,9)	1,9 (1,7; 2,1)	1,8 (1,4; 2,2)	0,029	0,464	0,037
Количество ДГР	1,5 (1,0; 3,0)	5,0 (3,0; 12,0)	7,0 (4,0; 15,5)	0,002	0,054	0,013

В нашем исследовании мы использовали пролонгированный pH-мониторинг. Дело в том, что у стандартного (24-часового) pH-мониторинга имеются некоторые ограничения. В исследовании F. Zerbib и соавторов (2005) было выявлено, что для показателей экспозиции соляной кислоты в просвете пищевода характерна суточная вариабельность, связанная с диетическими особенностями и физической активностью [14]. Кроме этого, изжога у части пациентов является непостоянным симптомом, что, в случае отсутствия симптомов во время проведения исследования, снижает диагностическую ценность такого показателя, как индекс симптома. По данным литературы эти ограничения особенно актуальны для пациентов с НЭРБ [10]. Исследования с беспроводной системой pH показали повышение чувствительности метода на 10-26 % при увеличении длительности pH-мониторинга до 48 часов [12]. При сопоставлении между собой результатов пролонгированного pH-мониторинга в трех группах больных НЭРБ выявлено, что показатель DeMeester, учитывающий основные характеристики интенсивности рефлюкса и пищеводного клиренса, у больных с перекрестом НЭРБ и функциональных заболеваний ЖКТ достоверно превышал аналогичный показатель у больных НЭРБ. Это было связано с увеличением экспозиции кислоты в пищеводе вследствие замедленного химического клиренса, причиной которого у больных СРК и ФД могли быть нарушения моторики пищевода и желудка [5]. Согласно результатам исследования, проведенного в нашей клинике в 2003 году, для 78% пациентов с СРК и сочетанием СРК с ФД характерна двигательная дисфункция пищевода, представленная высоким процентом дискоординированных влажных глотков и ослабленной перистальтикой в дистальном отделе [1]. Еще одной особенностью пациентов, страдающих коморбидной функциональной патологией ЖКТ, явилось увеличение количества ДГР и повышение доли лиц с выраженными ДГР. В настоящее время опубликован ряд исследований, предполагающих возможную роль ДГР в развитии ГЭРБ. В исследовании J. Tack и соавторов (2004) 65 пациентов с постоянной изжогой на стандартной дозе ИПП прошли одновременно pH-мониторинг и билиметрию [13]. ДГР были зарегистрированы в 2 раза чаще у больных ГЭРБ, чем у здорового контроля. Причем симптомы у больных ГЭРБ чаще были связаны с желчными рефлюксами в пищевод. Однако возникает вопрос: почему в нашем исследовании при повышении числа ДГР у пациентов с коморбидной патологией ЖКТ не отмечено достоверного увеличения количества щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов? В нашем исследовании, согласно существующим рекомендациям [7], повышение уровня pH в пищеводе более 7 единиц, несвязанное с приемом пищи, считалось суррогатным маркером дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Однако мы понимали, что объективная оценка щелочных рефлюксов с помощью обычного pH-мониторинга не всегда точна и надежна. Увеличение уровня pH в пищеводе более 7 единиц может быть обусловлено не только ДГР, но и гиперсекрецией слюны, и рядом других факторов [11]. С другой стороны, у больных ГЭРБ при повышении числа ДГР возможно появление не только щелочных, но и слабокислых гастроэзофагеальных рефлюксов [3]. По данным отечественных авторов распознать патологические слабокислые рефлюксы в пищевод, используя только традиционный pH-мониторинг, практически не возможно [2]. Проблему идентификации слабокислых, слабощелочных, а также газовых рефлюксов можно решить при помощи pH-импедансометрии [2]. По данным исследования F. Zerbib и соавторов (2006) клинические проявления ГЭРБ в 24,3 % случаев были связаны с некислыми рефлюксами, которые невозможно было обнаружить при использовании обычного pH-мониторинга [15]. Еще одной особенностью больных, страдающих одновременно НЭРБ и функциональными расстройствами ЖКТ, явилась достоверная и тесная связь отрыжки воздухом с патологической экспозици-

ей кислоты в пищеводе. Учитывая, что классические проявления НЭРБ (изжога и регургитация) отсутствовали у каждого второго больного с коморбидной патологией ЖКТ, при жалобах больных СРК и/или ФД на частую отрыжку воздухом необходимо в первую очередь исключить НЭРБ, как наиболее вероятную причину таких жалоб.

Для больных НЭРБ с сочетанной функциональной патологией ЖКТ характерно статистически значимое повышение индекса DeMeester (p=0,0001), увеличение доли лиц с выраженными ДГР (p<0,017), наличие достоверной связи отрыжки воздухом с патологической экспозицией кислоты в пищеводе (p<0,017).

Литература

1. Алексеенко С.А, Крапивная О.В. Современный подход к диагностике и лечению синдрома раздраженной кишки с запором. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 22-24.

2. Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной pH-импедансометрии в диагностике ГЭРБ // РЖГГК. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 4-16.

3. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 18-25.

4. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной pH-метрии. – изд. 2-е. Пособие для врачей / [под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина]. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. – 16 с.

5. 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. – Vol. 19, № 35. – P. 5787-97.

6. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) – An Update // J Neurogastroenterol Motil. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 8-21.

7. Hirano I., Richter J.E. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing // Am J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 3. – P. 668-85.

8. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // Med-GenMed. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 31.

9. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

10. 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. – Vol. 21, № 2. – P. 265-272.

11. Singh S., Bradley L.A., Richter J.E. Determinants of oesophageal «alkaline» pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 309-316.

12. Sweis R., Fox M., Anggiansah A., Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23. – P. 419-426.

13. Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: Acid reflux, bile reflux, or both? // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 981-988.

14. Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S., Pouderoux P., Artigue F., Chaput U., Mion F., Caillol F., Verin E., Bommelaer G., Ducrotté P., Galmiche J.P., Sifrim D. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 22. – P. 1011-1021.

15. Zerbib F., Roman S., Ropert A., des Varannes S.B., Pouderoux P., Chaput U., Mion F., Vérin E., Galmiche J.P., Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1956-1963.

Literature

1. Alekseenko S.A., Krapivnaya O.V. A new approach to the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome with constipation // Far Eastern Medical Journal. – 2010. – № 1. – P. 22-24.

2. Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Potentials of intraesophageal pH-impedance measurement in GERD diagnostics // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctolog. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 4-16.

3. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev N.G. Symptom of heartburn: habitual discomfort or a serious problem? // Pharmateca. – 2011. – № 10. – P. 18-25.

4. Storonova O.A., Trukhmanov A.S. For practitioners: on long-term intragastric pH-metry. 2-nd ed. Manual for physicians / [Edited by prof. V.T. Ivashkin]. – M.: Publishing House «Medpraktika-M», 2015. – 16 p.

5. 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. – Vol. 19, № 35. – P. 5787-97.

6. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) – An Update // J Neurogastroenterol Motil. – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 8-21.

7. Hirano I., Richter J.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing // Am J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, № 3. – P. 668-685.

8. Keohane J., Quigley E.M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // Med-GenMed. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 31.

9. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C. Functional bowel disorders // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480-1491.

10. 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. – Vol. 21, № 2. – P. 265-272.

11. Singh S., Bradley L.A., Richter J.E. Determinants of oesophageal 'alkaline' pH environment in controls and patients with gastro-oesophageal reflux disease // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 309-16.

12. Sweis R., Fox M., Anggiansah A., Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23. – P. 419-426.

13. Tack J., Koek G., Demedts I., Sifrim D., Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: Acid reflux, bile reflux, or both? // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 981-988.

14. Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S., Pouderoux P., Artigue F., Chaput U., Mion F., Caillol F., Verin E., Bommelaer G., Ducrotté P., Galmiche J.P., Sifrim D. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 22. – P. 1011-1021.

15. Zerbib F., Roman S., Ropert A., des Varannes S.B., Pouderoux P., Chaput U., Mion F., Vérin E., Galmiche J.P., Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1956-1963.

Координаты для связи с авторами: *Крапивная Оксана Владимировна* – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-83-47, e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com.