

Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу

(По материалам Римских критериев функциональных заболеваний
пищевода IV пересмотра)

А.А. Шептулин¹, В.О. Кайбышева²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²Кафедра госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Городская клиническая больница № 31, Москва,
Российская Федерация

Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria)

A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, the State Education Institution of Higher Professional Training
the First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

Chair of surgery, hospital course #2, medical faculty, State educational government-financed institution
of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»; City hospital #31,
Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Провести анализ изменений, внесенных в Римские критерии функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу IV пересмотра по сравнению с Римскими критериями III пересмотра.

Основные положения. В новых Римских критериях IV пересмотра в определение функциональной изжоги внесено дополнение, согласно которому обязательным условием постановки данного диагноза служит рефрактерность изжоги к терапии ингибиторами протонной помпы. Гиперчувствительность

Aim of review. To analyze the update to in the Rome-IV criteria for the functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome in comparison to the Rome-III criteria.

Summary. The definition of functional heartburn in the Rome-IV criteria is updated by the statement according to which absence of response to the proton pump inhibitor therapy is indispensable feature to establishing the functional heartburn diagnosis. Reflux hypersensitivity of the esophagus that was initially considered as one of the forms of the non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) in the new criteria system is included

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor of Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, p. 1

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГКБ № 31. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д.42

Kaybysheva Valeria O. — MD, gastroenterologist, senior research associate, Chair of surgery, hospital course #2, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Pirogov Russian national research medical university»; City hospital #31. Contact information: valeriakai@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevsky St., 42

Поступила: 26.10.2016 / Received: 26.10.2016

пищевода к рефлюксу прежде рассматривалась в рамках *неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (НЭРБ) как одна из ее форм, тогда как в новых критериях она включена в перечень функциональных расстройств пищевода. Приводится алгоритм диагностического поиска при обращении больного с жалобами на изжогу и обнаружении у него нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода. В лечении указанных функциональных расстройств пищевода главное место отводится трициклическим антидепрессантам и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина.

Заключение. Основные изменения в Римских критериях функциональных расстройств пищевода IV пересмотра касаются включения в эту группу гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, прежде считавшейся формой НЭРБ.

Ключевые слова: Римские критерии IV пересмотра, функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу.

in the spectrum of functional esophageal diseases. The diagnostic algorithm for the patient presenting with heartburn, having normally looking esophageal mucosa at upper endoscopy, is given. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors play the major role in the treatment of above-mentioned functional esophageal diseases.

Conclusion. The basic change in the Rome-IV criteria of the functional esophageal diseases is addition of esophageal hypersensitivity syndrome to the reflux disease entity, that was initially considered as a form of NERD.

Key words: the Rome-IV diagnostic criteria, functional heartburn, reflux hypersensitivity syndrome.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):13-18. DOI:

For citation: Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O. Functional heartburn and reflux hypersensitivity syndrome (according to the Rome-IV functional esophageal disease diagnostic criteria). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):13-18. DOI:

В анализируемых материалах рассматриваются функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к физиологическим гастроэзофагеальным рефлюксам. Физиологические рефлюксы — гастроэзофагеальные рефлюксы с $\text{pH} < 4,0$, возникающие у здоровых лиц преимущественно после приема пищи, не чаще 50 раз в сутки, общей продолжительностью не более 1 часа за сутки — относятся к заболеваниям, которые характеризуются недостаточной изученностью патогенеза, трудностью диагностики и невысокой эффективностью лечения. В отечественной литературе для обозначения гиперчувствительности пищевода к рефлюксу применяются термины «гиперчувствительный пищевод» или «гиперсенситивный пищевод», но мы в своей статье предпочли использовать термин «гиперчувствительность пищевода к рефлюксу», соблюдая точность перевода (*reflux hypersensitivity*) и считая его синонимом вышеупомянутых русскоязычных терминов.

Поэтому представление на последней Американской гастроэнтерологической неделе (Сан-Диего, май 2016 г.) новых Римских критериев функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта вызвало очень большой интерес, в том числе с позиций современного понимания механизмов возникновения функциональных нарушений пищевода, а также разработки новых подходов к их диагностике и лечению.

Сравнение между собой Римских критериев функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу III и IV пересмотров показывает, что в определение этих заболеваний, а также в алгоритм их диагностики внесены существенные изменения и уточнения.

Функциональная изжога

Определение

Как известно, в Римских критериях III пересмотра (2006) функциональная изжога определялась как «ощущение жжения за грудиной при отсутствии у больного *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и наличии других основных признаков функциональных расстройств пищевода» [1].

В Римских критериях IV пересмотра дано значительно более развернутое определение функциональной изжоги как «ощущения жжения или боли за грудиной, рефрактерного к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи) при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, способных объяснить эти жалобы» [2]. Кроме того, под-

черкивается, что при функциональной изжоге отсутствует связь имеющихся жалоб с эпизодами *гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР)* — как кислых, так и некислых, что доказывается при использовании соответствующих функциональных методов исследования (суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия) [3, 4]. Таким образом, в определение функциональной изжоги внесено существенное дополнение, согласно которому обязательным условием при постановке данного диагноза является не только отсутствие связи жалоб с ГЭР, но и рефрактерность к применению *ингибиторов протонной помпы (ИПП)*.

Точные сведения, касающиеся *эпидемиологии* функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, отсутствуют. В Римских критериях III указывалось, что функциональная природа изжоги встречается менее чем у 10% пациентов, имеющих данный клинический симптом. Римские критерии IV пересмотра оценивают распространенность функциональной изжоги значительно выше. Из приведенных в них материалов следует, что она обнаруживается у 50% пациентов с *неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (НЭРБ)*, не отвечающих на терапию ИПП.

Этиология и патогенез

В Римских критериях IV пересмотра отмечается, что механизмы возникновения функциональной изжоги остаются до сих пор недостаточно ясными. Основная роль в ее патогенезе отводится повышенной висцеральной чувствительности пищевода и нарушениям восприятия и обработки (processing) поступающих от него сигналов в центральной нервной системе. При этом — в отличие от гиперчувствительности пищевода к рефлюксу — подчеркивается отсутствие триггерного значения ГЭР.

Немаловажное значение в возникновении жалоб у больных с функциональной изжогой имеет наблюдающийся у них высокий уровень тревоги и соматизации. Кроме того, у лиц с функциональной изжогой отмечена более низкая социальная поддержка по сравнению с пациентами, у которых имеется положительная связь возникновения симптомов с эпизодами рефлюкса [5].

Критерии постановки диагноза

Согласно Римским критериям III, при постановке диагноза функциональной изжоги необходимо ориентироваться на обязательное наличие следующих признаков:

1. Характерные жалобы: ощущение жжения, дискомфорта или боли в загрудинной области.

2. Отсутствие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как возможной причины возникновения данных симптомов.

3. Отсутствие нарушений моторики пищевода, связанных с его патоморфологическими изменениями.

4. Жалобы должны отмечаться в течение последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев.

При этом алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги в Римских критериях III предполагал прежде всего тщательное обследование больных с жалобами на изжогу, у которых выявлялась нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки пищевода. Таким пациентам рекомендовалось проведение суточного мониторирования рН в пищеводе. При обнаружении увеличения времени экспозиции кислоты в пищеводе эти больные включались в группу лиц с *эндоскопически негативной формой ГЭРБ (ЭНГЭРБ)*. При выявлении нормальных показателей суточной рН-метрии, но наличии положительной связи между возникновением изжоги и эпизодами физиологических рефлюксов больные также попадали в группу ЭНГЭРБ (как пациенты с гиперсенситивным пищеводом).

В случае отсутствия связи между симптомами и эпизодами кислых ГЭР при проведении рН-метрии рекомендовалось оценить эффективность терапии ИПП. Больные, ответившие на указанное лечение исчезновением жалоб, включались в группу ЭНГЭРБ, тогда как лица, у которых ИПП оказывались неэффективными, расценивались как пациенты с функциональной изжогой.

В Римских критериях IV пересмотра сформулированы значительно более развернутые условия постановки диагноза функциональной изжоги. Теперь этот диагноз считается правомерным, если у больного в течение 3 последних месяцев при общей продолжительности не менее 6 месяцев выявляются следующие признаки:

1. Ощущение жжения, дискомфорта или боли в загрудинной области (с частотой, по меньшей мере, 2 раза в неделю).

2. Симптомы сохраняются (не менее 2 раз в неделю), несмотря на оптимальную терапию с использованием ИПП (двойная доза, регулярный прием препаратов перед едой). Данный пункт подчеркивается как ключевой фактор в установлении диагноза функциональной изжоги, поскольку наиболее точно, по мнению авторов, подтверждает отсутствие связи симптомов с кислыми рефлюксами.

3. Установлено отсутствие связи возникновения симптомов с патологическими или физиологическими ГЭР (при проведении рН-импедансометрии).

4. Подтверждено отсутствие структурных изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для эозинофильного эзофагита (гистологическое исследование). Этот пункт внесен в определение в связи с ростом распространенности эозинофиль-

ного эзофагита (его обнаруживают у 0,9–4% больных с изжогой).

5. Доказано отсутствие заболеваний пищевода, связанных с нарушением моторики и перистальтики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, расстройства моторики по типу «отбойного молотка», гиперкинезия грудного отдела пищевода, гипокинезия и др.).

Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу

Определяется как комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающих в ответ на физиологические ГЭР при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при мониторинговании рН. Раньше таким больным ставился диагноз гиперсенситивного (гиперчувствительного) пищевода и они рассматривались не как пациенты с функциональными расстройствами, а как больные с самостоятельным вариантом НЭРБ. Частота гиперчувствительности пищевода к рефлюксу среди всех больных с НЭРБ достигает 36%.

Этиология и патогенез

В развитии гиперчувствительности к рефлюксу основное значение имеет висцеральная гиперчувствительность, а также нарушение целостности и повышение проницаемости слизистой с последующей сенситизацией глубже расположенных слоев стенки пищевода к поступающим химическим веществам и освобождением воспалительных цитокинов (простагландины, брадикинин, серотонин, интерлейкины и др.). Медиаторы воспаления, в свою очередь, обладают способностью стимулировать экспрессию и снижать порог чувствительности ноцицепторов пищевода: TRPV1 (ванилоидные рецепторы подтипа 1), ASIC (кислоточувствительные ионные каналы) и P₂X (пуринергические рецепторы) [6–8]. В дальнейшем любая стимуляция механо-, термо- или хеморецепторов слизистой оболочки пищевода (а не только рефлюкс-агрессивного кислого содержимого) приводит к появлению характерных для ГЭРБ симптомов. В развитии гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, как и функциональной изжоги, играет роль нарушение восприятия и обработки поступающих сигналов в центральной нервной системе, при этом, однако, обязательным условием является триггерное участие эпизодов ГЭР.

Критерии постановки диагноза

Римские критерии IV пересмотра определили следующие обязательные признаки, наличие которых позволяет поставить диагноз гиперчувствительности пищевода к рефлюксу:

1. Характерные симптомы: изжога или боль в загрудинной области (ответ на антисекреторную терапию не исключает данный диагноз).

2. Связь возникновения симптомов с физиологическими кислотными или не кислотными ГЭР (при проведении рН-метрии или рН-импедансометрии) на фоне нормальных показателей экспозиции кислоты в пищеводе.

3. Обнаружение нормальной эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода.

4. Отсутствие структурных изменений слизистой пищевода, характерных для эозинофильного эзофагита (гистологическое исследование).

5. Отсутствие основных заболеваний пищевода, протекающих с нарушением его двигательной функции (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, нарушения моторики по типу «отбойного молотка», гиперкинезия грудного отдела пищевода, гипокинезия и др.).

6. Клинические симптомы должны отмечаться, по меньшей мере, 2 раза в неделю на протяжении последних 3 месяцев при их общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Алгоритм диагностического поиска у больных с изжогой при нормальной эндоскопической и гистологической картине слизистой оболочки пищевода

В соответствии с новыми Римскими критериями IV пересмотра алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу также претерпел изменения по сравнению с предшествующим и стал более сложным. Согласно этому алгоритму, все больные, предъявляющие жалобы на изжогу и имеющие нормальную эндоскопическую картину слизистой оболочки пищевода, прежде всего делятся на две группы: у которых ранее не была подтверждена ГЭРБ (unproven GERD) — рис. 1 и у которых диагноз ГЭРБ уже был подтвержден (proven GERD) при проведении эндоскопического обследования или рН-метрии — рис. 2.

Далее больным первой группы «на чистом фоне» (до назначения ИПП или после 7-дневной их отмены) проводится суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия, результаты которой позволяют разделить пациентов на три группы: с измененными показателями рН-импедансометрии (больные НЭРБ), с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе и наличием связи между возникновением симптомов и эпизодами физиологического рефлюкса (больные с гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода к рефлюксу) и, наконец, с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе и отсутствием связи между возникновением симптомов и эпизодами рефлюкса (больные с функциональной изжогой) — см. рис. 1.

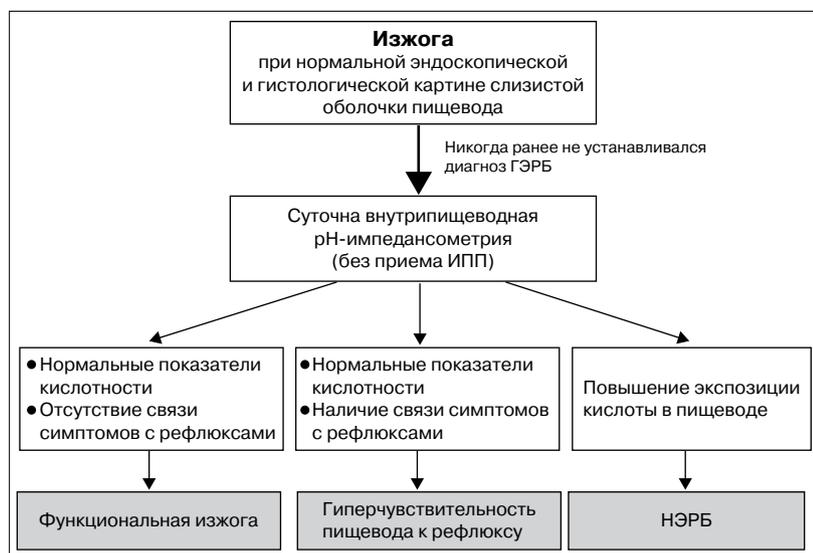


Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее не подтвержденным диагнозом ГЭРБ [2]

Fig. 1. Diagnostic algorithm for patient with heartburn with previously unconfirmed GERD diagnosis [2]



Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при жалобах на изжогу у больных с ранее подтвержденным диагнозом ГЭРБ [2]

Fig. 2. Diagnostic algorithm for patient with heartburn with previously confirmed GERD diagnosis [2]

Лицам с анамнестически подтвержденным диагнозом ГЭРБ суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия выполняется на фоне приема ИПП. Больным с увеличенными показателями экспозиции кислоты в пищеводе, сохраняющимися несмотря на антисекреторную терапию, ставится диагноз «рефрактерная ГЭРБ». Пациенты с нормальными показателями экспозиции кислоты в пищеводе на фоне лечения делятся на две группы: больные, у которых имеется связь между возникновением симптомов и эпизодами физиологических рефлюксов (как правило, не кислых рефлюксов с рН >4), расцениваются

как страдающие ГЭРБ и одновременно имеющие гиперчувствительность пищевода к рефлюксу; больные, у которых симптомы на фоне терапии не связаны с какими бы то ни было рефлюксами, рассматриваются как страдающие сочетанием ГЭРБ и функциональной изжоги — см. рис. 2.

Лечение функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу

В Римских критериях IV пересмотра подчеркивается, что лечение функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу остается эмпирическим. Определенную роль играет заверение и убеждение больных (reassurance), что у них нет опасного заболевания (ominous diagnosis). Отдельно говорится, что у таких лиц необходимо избегать инвазивных вмешательств и особенно антирефлюксных операций, поскольку больные с функциональной изжогой, отчаявшись получить помощь у терапевта в связи с неэффективностью антисекреторной терапии, зачастую обращаются к хирургам. Однако доказано, что при нормальных показателях экспозиции кислоты в пищеводе (по данным рН-метрии) и отсутствии эффекта от антисекреторной терапии хирургическое лечение не приводит к улучшению самочувствия и, как правило, усугубляет жалобы [9].

ИПП могут быть эффективными при гиперчувствительности пищевода к рефлюксу в тех случаях, когда у пациентов отмечаются физиологические кислые рефлюксы. При слабых и не кислых рефлюксах больные обычно оказываются рефрактерными к данным препаратам.

С учетом значения висцеральной гиперчувствительности и нарушений восприятия и обработки сигналов в центральной нервной системе единственными группами препаратов, рекомендуемых для лечения функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, остаются трициклические антидепрессанты, назначаемые в небольших дозах (имипрамин по 50 мг в сутки, и amitриптилин по 10–20 мг в сутки) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин по 50–200 мг в сутки, пароксетин по

50–75 мг в сутки, циталопрам по 20 мг в сутки). Целесообразным может оказаться применение методов психотерапии, акупунктуры, хотя публикаций по этой проблеме в литературных источниках крайне мало.

К сожалению, анализ новых Римских критериев функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода выявляет ряд нестыковок и противоречий. Так, авторы пишут о вероятности сочетания функциональной изжоги и ГЭРБ (теоретически это возможно, если у одного и того же больного при внутрипищеводной рН-импедансометрии отмечается возникновение эпизодов изжоги как в ответ на патологические рефлюксы, так и вне связи с физиологическими и патологическими рефлюксами). Но тогда это противоречит определению функциональной изжоги, которое в качестве обязательного признака предусматривает отсутствие ГЭРБ (absence of GERD).

А вообще «сочетание ГЭРБ и функциональной изжоги» звучит, на наш взгляд, примерно так же, как «сочетание язвенного колита и функциональной диареи», «сочетание ишемической болезни сердца и нейроциркуляторной дистонии».

Характерно, что клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ, подготовленные под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации содержат простой и понятный алгоритм постановки диагноза функциональной изжоги: при неэффективности 4-недельного курса ИПП у больных с симптомами ГЭРБ и нормальной эндоскопической картиной слизистой оболочки пищевода им проводится внутрипищеводная 24-часовая рН-импедансометрия. Если в этих случаях не обнаруживаются патологические реф-

люксы и отсутствует корреляция между эпизодами рефлюкса и возникновением симптомов, такие пациенты рассматриваются как больные с функциональной изжогой [10].

Оценивая частоту функциональной изжоги, авторы Римских критериев IV пересмотра пишут, что она отмечается у 25% пациентов с НЭРБ, хорошо отвечающих на терапию ИПП. Но при этом в определении функциональной изжоги в качестве обязательного условия постановки названного диагноза указывается на наличие у таких больных рефрактерности к приему ИПП. Вряд ли оправдано включение в круг дифференциально-диагностического поиска ахалазии кардии и диффузного эзофагоспазма. Клиническая картина данных заболеваний совсем не соответствует той, которая наблюдается при функциональной изжоге. Очевидно, что основной причиной выявленных нестыковок и противоречий следует считать отсутствие широкого обсуждения проекта новых Римских критериев на этапе их подготовки. Замечания, высказанные на этой стадии, наверняка позволили бы избежать указанных недочетов.

Таким образом, детальный анализ новых Римских критериев функциональных расстройств пищевода IV пересмотра, касающихся функциональной изжоги и вопросов ее дифференциальной диагностики с ГЭРБ, показывает, что основные изменения связаны с исключением гиперчувствительности пищевода к рефлюксу из рамок НЭРБ и внесением ее в группу функциональных расстройств пищевода. Ряд обнаруженных противоречий свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования диагностических критериев данных функциональных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. *Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A., et al.* Functional esophageal disorders. - *Gastroenterology* 2006; 130:1456-65.
2. *Aziz Q., Fass R., Gyawali Prakash C., et al.* Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1368-79.
3. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2013; 23(2):4-16. [*Kaybysheva V.O., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T.* Potential of intraesophageal combined pH and impedance measurement in GERD diagnostics. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol* 2013; 23(2):4-16].
4. *Трухманов А.С., Кайбышева В.О.* рН-импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013. 32 с. [*Trukhmanov A.S., Kaybysheva V.O.* pH impedance measurement of the esophagus: manual for physicians/ ed.: *V.T. Ivashkin*. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013. 32 p.].
5. *Johnston B.T., Lewis S.A., Love A.H.* Psychological factors in gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1995; 36:481-3.
6. *Matthews P.J., Aziz Q., Facer P., Davis J.B., Thompson D.G., Anand P.* Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:897-902.
7. *Shieh K.R., Yi C.H., Liu T.T., et al.* Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(9):971-8.
8. *Guarino M.P.L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., et al.* Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:746-51.
9. *Broeders J.A., Bredenoord A.J., Hazebroek E.J., et al.* Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011;60(4):435-41.
10. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации. М., 2014. 23 с. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al.* Gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines. М, 2014. 23 p.].