

НОЧНАЯ ИЗЖОГА – ВЫХОД ЕСТЬ

Статья посвящена проблеме ночной изжоги, особенностям этиопатогенеза ночных гастроэзофагеальных рефлюксов, диагностике и рациональной терапии ночных проявлений ГЭРБ.

Ключевые слова: ГЭРБ, ночная изжога, ГЭР, ночной кислотный прорыв, антисекреторная терапия, деклансепразол.

V.I. SIMANENKOV, S.V. TIKHONOV, N.B. LISHCHUK

Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg

NOCTURNAL HEARTBURN: THERE IS A SOLUTION

This article describes a problem of sleep disorders, nighttime heartburn, the peculiarities of etiopathogenesis of night gastroesophageal reflux, the possibility of diagnosis and rational therapy of nighttime heartburn.

Keywords: GERD, nighttime heartburn, GER, antisecretory therapy, dexlansoprazole.

ВВЕДЕНИЕ

Сон (лат. somnus) – естественное физиологическое состояние, характерное для млекопитающих и ряда других животных и характеризующееся пониженной реакцией организма на окружающий мир [1]. Сон выполняет ряд важнейших физиологических функций: это приспособление организма к изменению освещенности; компенсаторно-восстановительная функция; информационная функция; психодинамическая функция (реализует подсознательные модели ожидаемых событий); антистрессорная функция; восстановление иммунитета [2].

Различные нарушения структуры и продолжительности сна объединяются термином «инсомния» (или бессонница). Согласно традиционному определению, инсомния – это нарушение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее при достаточных для нормального сна условиях и сопровождающееся нарушением повседневной деятельности [3, 4]. При этом, согласно современным представлениям, абсолютная продолжительность (количество часов) сна не имеет решающего значения, т. к. у разных людей нормальная и достаточная для них длительность сна может сильно отличаться [5].

Распространенность нарушений сна в общей популяции варьирует от 6 до 30% в зависимости от метода диагностики [6]. При этом с возрастом данная патология встречается чаще – от бессонницы страдают примерно 30% людей старше 55 лет [7].

Инсомния оказывает значимое негативное влияние на течение большинства соматических и психических заболеваний. Психические расстройства выявляются у пациентов с инсомнией в 2,5 раза чаще, чем у здоровых людей, а риск развития депрессии повышается в 4 раза. Дневная работоспособность больных инсомнией в 2 раза ниже, чем у здоровых людей [8].

Клинически инсомния подразделяется на пресомнические (трудность засыпания), интрасомнические (частые ночные пробуждения) и постсомнические расстройства

(утренние пробуждения, снижение работоспособности, ощущение «разбитости», неудовлетворенность ночным сном, дневная сонливость) [3, 4]. Более 20% больных среднего возраста и 36% пациентов пожилого возраста предъявляют жалобы на все три варианта инсомнических расстройств [7, 8].

В этиопатогенетическом смысле инсомния подразделяется на первичную (идиопатическую) и вторичную (расстройства сна вызваны определенными заболеваниями или приемом медикаментов) [3–5].

Одной из разновидностей вторичных инсомнических расстройств является инсомния, развивающаяся при заболеваниях внутренних органов. Показано, что коррекция нарушений сна при соматической патологии приводит к улучшению течения основного заболевания и снижению фармакорезистентности. В то же время коррекция соматической патологии может позитивно влиять на течение сна [8].

Одной из частых причин инсомнии является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), сопровождающаяся ночной изжогой. В настоящее время в экономически развитых странах доля населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [9]. Отечественное эпидемиологическое исследование «МЕГРЭ» показало, что изжога и/или регургитация 1 раз в неделю или чаще выявляется у 13,3% россиян, в Москве данный показатель находится на уровне 23,6% [10]. Среди пациентов с ГЭРБ целесообразно выделять группу больных с доминирующей ночной изжогой. Ночная изжога – это изжога, возникающая в течение одной ночи в неделю и чаще у пациентов только с ночной изжогой, или изжога, появляющаяся у пациентов и с дневной, и с ночной симптоматикой две ночи в неделю и чаще [11].

Следует признать, что несмотря на широкое внедрение высокоинформативных методов диагностики и эффективной медикаментозной терапии, снижение заболеваемости ГЭРБ не наблюдается. Одной из серьезных и до конца не решенных задач в рамках данной патологии являются диагностика и лечение ночной симптоматики, более выраженно, чем дневные проявления, влияющей на качество жизни

пациентов с ГЭРБ и ассоциирующейся с более тяжелыми повреждениями слизистой пищевода. Можно констатировать, что выявление пациентов с ночной изжогой, выработка оптимальных подходов к их курации являются актуальными задачами современной гастроэнтерологии.

Проблематике ГЭРБ посвящено большое количество исследований и научных публикаций, но только в некоторых из них освещена роль ночного гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в патогенезе данного заболевания [12–15]. Известно, что ГЭР у больных ГЭРБ наиболее часто отмечается в течение 3 ч постпрандиального периода и первых 6 ч ночного периода [16]. Недавно проведенные исследования позволили установить частоту ночной изжоги, которая оказалась основным симптомом ГЭРБ, – ею страдали 74% человек с хронической изжогой [12]. В другом исследовании было показано, что при опросе пациентов с симптомами ГЭРБ до 89% отмечают наличие ночных симптомов [17–20].

В соответствии со сложившимися представлениями об этиопатогенезе ГЭРБ основными механизмами развития патологического ГЭР являются: повышение внутрибрюшного давления (беременность, ожирение, систематическое переедание), нарушение запирающего механизма между пищеводом и желудком (наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и его преходящие расслабления), а также снижение клиренса и тканевой резистентности пищевода [21]. Во время сна выраженность данных патофизиологических процессов усиливается. Определенную роль играет и горизонтальное положение тела в этот период.

Патогенетические механизмы ночных ГЭР включают следующие факторы: пик желудочной секреции между 20:00 и 1:00, ночные кислотные прорывы (НКП) на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), замедленная ночная желудочная эвакуация, значительное снижение ночное слюноотделение, отсутствие глотания и пищеводного клиренса в период глубокого сна, которое осуществляется только во время кратковременных пробуждений, а также более проксимальное перемещение рефлюктата в горизонтальном положении за счет снижения давления верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) с 44 до 10 мм рт. ст. и, как следствие, развитие внепищеводной симптоматики [22].

Как у здоровых лиц, так и у больных ГЭРБ ночной кислотный рефлюкс развивается на фоне снижения сократительной активности пищевода [16]. Известно, что у пациентов с эрозивным эзофагитом ночная продукция кислоты желудком превышает таковую у здоровых лиц (рН 1,6–2,2 против 2,6). Кроме того, у этой категории больных, в период от 23:00 до 3:00 значительно увеличивается экспозиция кислоты (рН < 2) в просвете пищевода за счет многократных ночных рефлюксов [23].

Развитию клинической симптоматики при ночном ГЭР способствуют большее количество рефлюксов в первый час горизонтального положения, более выраженная диффузия ионов H^+ в слизистую пищевода, появление «феномена пробуждения» в ответ на рефлюкс в пищевод [24–26].

Имеются достаточно четко определенные предикторы ночной изжоги: увеличение ИМТ, употребление газированных напитков, храп и дневная сонливость, повышение АД, бронхиальная астма, употребление бензодиазепинов. Использование анксиолитиков бензодиазепинового ряда вызывает снижение базального давления НПС, что увеличивает число ГЭР и вызывает ночную симптоматику [27]. Также доказано, что пациенты с частыми и выраженными дневными симптомами чаще испытывают ночные симптомы ГЭРБ [24, 25].

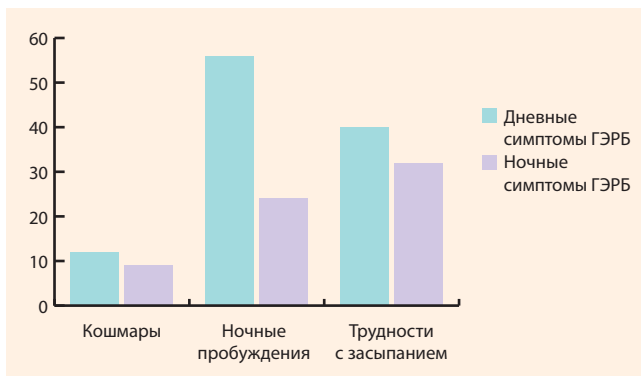
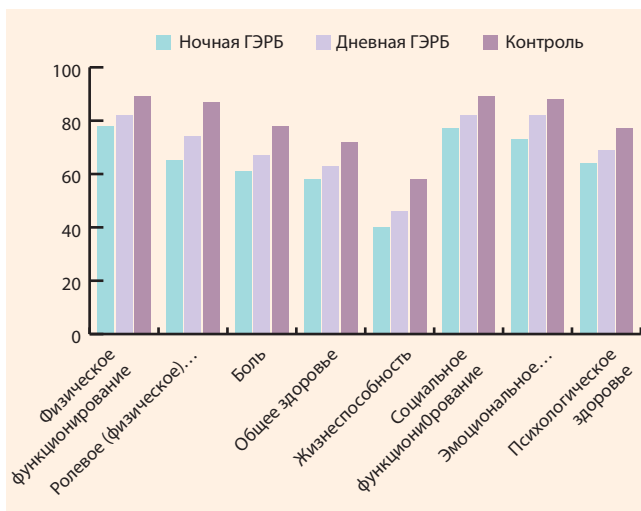
Пациенты с ночной изжогой входят в группу больных с резистентной формой ГЭРБ [28]. Ночная изжога, возникающая на фоне терапии ИПП, как правило, обусловлена феноменом НКП. НКП определяется как снижение рН в теле желудка ниже 4,0 в период с 22:00 до 6:00, непрерывно продолжающееся как минимум в течение 1 ч [29, 30]. Обычно развивается через 6–7 ч после приема вечерней дозы ИПП. Показано, что НКП могут развиваться при использовании всех ИПП: омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопрозола [31, 32]. Полностью причины этого феномена не установлены, но ряд исследователей объясняет его тем, что в момент приема ИПП не все H^+/K^+ -АТФазы находятся в активном состоянии, а ИПП не воздействуют на неактивированные H^+/K^+ -АТФазы. К моменту активации неактивных H^+/K^+ -АТФаз ИПП уже выведены, и активированные ночью H^+/K^+ -АТФазы начинают секретировать соляную кислоту [33–35].

Больным, у которых этот феномен имеет потенциальное клиническое значение, рекомендуется проводить комбинированное мониторирующее рН в пищеводе и желудке с определением индекса симптомов, связанных с ночными ГЭР на фоне терапии ИПП. Как правило, частота этих симптомов коррелирует с частотой эпизодов НКП [36]. Однако НКП не является синонимом ночной изжоги; многие из пациентов с НКП не отмечают указанный симптом. Кроме того, НКП может сопровождаться развитием внепищеводных симптомов (кашель, приступы астмы, боли в груди и др.) во время сна [36].

Показана корреляционная связь между наличием ночной симптоматики и снижением качества жизни, связанного со здоровьем, а также значительным ухудшением качества сна [37, 38]. Снижение качества сна приводит к дневной сонливости, снижению работоспособности в течение дня [37–40]. На рисунках 1, 2 показано влияние ночной симптоматики у пациентов с ГЭРБ на нарушение сна и качество жизни.

Ночная изжога приводит к висцеральной гиперчувствительности слизистой пищевода к кислоте, нарушению ночного сна. Сенситизирующий эффект депривации сна, а также тревожность и депрессия, которые сопровождают инсомнию, приводят к снижению активности антиноцицептивных путей, которые в норме препятствуют поступлению афферентной ноцицептивной импульсации [41–43].

Ночная изжога может приводить к более серьезным последствиям, чем дневные ГЭР, в связи с тем, что в ночной период выражено нарушается пищеводный клиренс, происходит более длительный контакт слизистой

Рисунок 1. Ночная изжога и нарушение сна**Рисунок 2. Влияние ночной изжоги на качество жизни**

пищевода с рефлюктом, в связи с чем возникает больший риск повреждения пищевода (эрозивного эзофагита, пептической стриктуры, пищевода Барретта) [44, 11]. Как продемонстрировали С.Л. Leggett et al., у пациентов, имеющих ночное апноэ, на 80% чаще регистрировался пищевод Барретта по сравнению с пациентами без ночного апноэ (ОР 1,8; $p = 0,03$) [45]. Также увеличивается частота внепищеводных проявлений, особенно респираторных симптомов, и повышается риск развития такого грозного осложнения ГЭРБ, как аденокарцинома пищевода (риск ее развития при наличии ночной симптоматики у пациентов с ГЭРБ увеличивается в 11 раз) [46]. Возможно, это связано и с тем фактом, что пациенты с ночной симптоматикой часто не обращаются к специалистам, не обследуются, а самостоятельно купируют жалобы, что может приводить к развитию тяжелых повреждений пищевода [46, 47].

В основе терапии ГЭРБ лежат изменение образа жизни и медикаментозная терапия. Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, основными препаратами для лечения рефлюксной болезни являются ИПП, которые назначаются изначально на протяжении 4–8 нед., в качестве поддерживающей терапии – на протяжении 6–12 мес. [11].

ИПП, относительно недавно зарегистрированным на российском рынке, является правращающий изомер лансопризола – деклансопризол. Особенности данного ИПП являются не только используемый правращающий изомер деклансопризол, более выгодный с фармакокинетической и фармакодинамической точки зрения, но и уникальная форма доставки с использованием технологии двойного высвобождения. Кислотоустойчивая капсула препарата содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных областях тонкого кишечника. Технология двойного высвобождения разработана для продления действия препарата: гранулы 1-го типа начинают высвобождать активное вещество в течение 1 ч, а гранулы 2-го типа обеспечивают вторую волну высвобождения активного вещества – через 4–5 ч после приема препарата. Данная уникальная форма доставки позволяет принимать препарат 1 р/сут вне зависимости от приема пищи, что оказывает позитивное влияние на приверженность лечению у пациентов с ГЭРБ и эффективность лечения [48, 49].

Дополнительным преимуществом данного лекарственного средства является доказанная в клинических исследованиях эффективность деклансопризола у пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ. В исследовании R. Fass et al. приняли участие 947 пациентов с НЭРБ, которые были рандомизированы в три группы терапии деклансопризолом с модифицированным высвобождением в дозировках 30 мг, 60 мг или плацебо 1 р/сут. Терапия ИПП осуществлялась на протяжении 4 нед. (рис. 3). Достоверная эффективность деклансопризола была продемонстрирована в отношении первичной и вторичной конечной точек, которыми являлись процент суток, проведенных без изжоги, и процент ночей, проведенных без изжоги, соответственно [50].

В другой работе исследовалось влияние утреннего 4-недельного приема 30 мг деклансопризола на ночную изжогу и нарушения сна у 305 пациентов с симптоматической ГЭРБ. В данном исследовании была продемонстрирована высокая эффективность деклансопризола в плане купирования ночной изжоги различной интенсивности, в особенности тяжелой и очень тяжелой. Так, легкая ночная изжога купировалась у 98,1% больных, средняя – умеренная – у 77,6%; умеренная – тяжелая – у 60,7%, тяжелая –

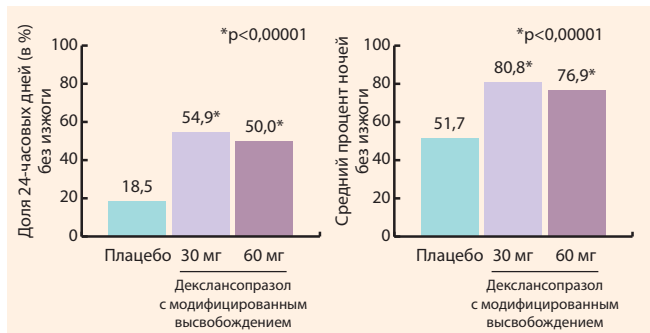
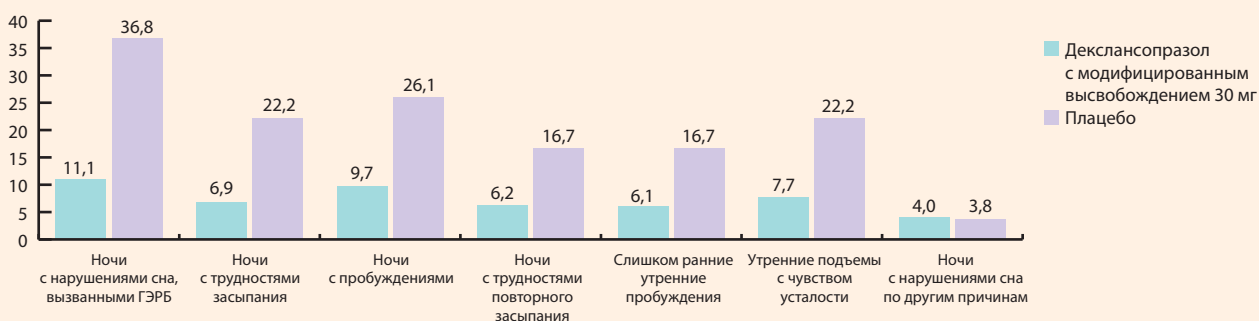
Рисунок 3. Эффективность 4-недельной терапии 30 и 60 мг деклансопризолом у пациентов с НЭРБ

Рисунок 4. Улучшение качественно-количественных характеристик сна у пациентов с ночной изжогой на фоне терапии деклансопразолом в дозировке 30 мг



очень тяжелая – у 65,6%. При этом эффект плацебо в группе тяжелой – очень тяжелой изжоги составил 0% (рис. 4).

О высокой кислотосупрессивной эффективности терапии 30 мг деклансопразолом свидетельствовало и выраженное улучшение структуры сна у участников исследования.

Улучшение структуры сна на фоне терапии деклансопразолом привело к достоверному улучшению дневной активности у пациентов: повышению производительности труда, повседневной активности (работа по дому, шопинг, уход за детьми, учеба и т. п.) [51].

В работе D.C. Metz et al. была продемонстрирована высокая эффективность деклансопразола в дозировках 30 и 60 мг в плане предотвращения ночной симптоматики при проведении 6-месячной поддерживающей терапии у пациентов с ГЭРБ. Ночная изжога отсутствовала у 99% больных на фоне применения 30 мг деклансопразола в течение 6 мес. [52].

При резистентности к терапии стандартными дозировками ИПП распространенной тактикой является увеличение дозировки и кратности приема ИПП [53]. В ряде работ было продемонстрировано, что данный подход оказывается неэффективным в плане купирования ночной симптоматики: НКП возникают, несмотря на дополнительный прием ИПП, перед ужином или перед сном [27].

В работе M. Kukulka et al. было продемонстрировано, что препарат деклансопразола обладает преимуществом перед другими ИПП в плане предотвращения НКП, что может быть связано с используемой технологией двойного высвобождения, обуславливающей стабильную концентрацию препарата в крови пациента даже при однократном режиме дозирования [54].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

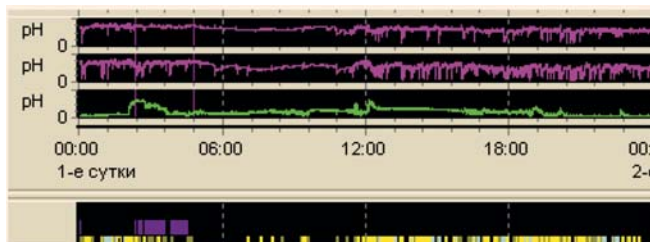
На кафедре терапии и клинической фармакологии в настоящее время проходит лечение пациент Л., 45 лет, с внепищеводной симптоматикой ГЭРБ. У пациента в течение 3 лет несколько раз в неделю возникали эпизоды ночной изжоги, приводившие к пробуждению и кашлю. Основными жалобами больного на момент обращения являлись утреннее першение в горле, а также выраженная осиплость голоса в течение всего дня. В процессе

консультации оториноларингологом и проведения ларингоскопии у больного были выявлены катаральный ларингит, предположительно рефлюксной природы, полип левой голосовой связки. При проведении эзофагогастро-дуоденоскопии изменений слизистой оболочки пищевода выявлено не было, имелись эндоскопические признаки ГПОД, выявлялись катаральная гастро- и дуоденопатия. Хеликобактерная инфекция при проведении быстрого уреазного теста не диагностировалась. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с барием подтвердило наличие у больного скользящей ГПОД I степени.

Для верификации ГЭРБ с внепищеводными проявлениями пациенту была проведена суточная рН-импедансометрия. Постановка рН-импедансометрического зонда проводилась под контролем рентгена. Результаты суточной рН-импедансометрии пациента Л. представлены на рисунке 5 и в таблицах 1–3.

Таким образом, при проведении рН-импедансометрии у пациента была диагностирована кислая форма ГЭРБ с преобладанием непродолжительных кислых ГЭР (n = 126). Большая часть кислых ГЭР у пациента возникают в ночное время, 25 рефлюксов в течение суток являются проксимальными, т. е. поднимаются на 15 см выше НПС.

Рисунок 5. Результаты суточной рН-импедансометрии пациента Л.



Верхний график – рН-метрический датчик, располагавшийся на 15 см выше НПС, средний график – рН-метрический датчик, располагавшийся на 5 см выше НПС, нижний график – рН-метрический датчик, располагавшийся в кардиальном отделе пищевода. Желтые участки в нижней части рисунка свидетельствуют о возникновении объемных ГЭР, регистрирующихся на импедансометрических датчиках. Отрезок времени с 12:00 по 22:00 соответствует ночному интервалу времени.

Таблица 1. Данные с pH-метрического датчика, располагавшегося на 5 см выше НПС

| | Время с pH<4 (общее, %) | Время с pH<4 (стоя, %) | Время с pH<4 (лежа, %) | Число ГЭР | Число ГЭР >5 мин | Максимальный ГЭР (время) |
|------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------|------------------|--------------------------|
| Норма | 6 | 8,4 | 3,5 | 46,9 | 3,5 | 00:19:48 |
| У пациента | 11,53 | 12,23 | 3,58 | 126 | 4 | 00:09:40 |

Обобщенный показатель DeMeester равен 31,90 (норма < 14,72).

Таблица 2. Данные с pH-метрического датчика, располагавшегося на 15 см выше НПС

| | Время с pH<4 (общее, %) | Время с pH<4 (стоя, %) | Время с pH<4 (лежа, %) | Число ГЭР | Число ГЭР >5 мин | максимальный ГЭР (время) |
|------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------|------------------|--------------------------|
| У пациента | 2,58 | 2,80 | 0,00 | 25 | 1 | 00:07:58 |

Таблица 3. Данные с импедансометрических датчиков, располагавшихся в пищеводе

| Рефлюксы | Кислые | Слабокислые | Слабощелочные | Всего |
|--------------------|--------|-------------|---------------|-------|
| Жидкие | 73 | 5 | 0 | 78 |
| Смешанные | 70 | 3 | 0 | 73 |
| Жидкие + смешанные | 143 | 8 | 0 | 151 |
| Газовые | - | - | - | 25 |
| Всего | - | - | - | 176 |

На основании клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования у пациента была диагностирована неэрозивная ГЭРБ с внепищеводными проявлениями по типу рефлюкс-ассоциированного ларингита, осложнившегося образованием полипа на левой голосовой связке. Пациенту была назначена терапия деклансопразолом 60 мг 1 р/сут на 3 мес., рекомендовано изменение образа жизни, включая соблюдение диеты. Через 1,5 мес. лечения у больного появилась отчетливая позитивная динамика в виде купирования утреннего «першения в горле», а также уменьшения осиплости голоса. Через 2 мес. пациенту была проведено лазерное удаление полипа голосовой связки. Через 3 мес. приема деклансо-

празола 60 мг 1 р/сут осиплость голоса у пациента полностью купировалась. Для предотвращения рецидивов ГЭРБ пациенту была назначена 6-месячная поддерживающая терапия деклансопразолом 30 мг 1 р/сут. Через 4 мес. терапии состояние пациента стабильное, симптоматика ГЭРБ, включая внепищеводные жалобы, не рецидивирует, побочные эффекты на фоне терапии ИПП не отмечаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость ГЭРБ для практического здравоохранения обусловливается высокой распространенностью данного заболевания, его выраженным влиянием на качество жизни и высокими рисками развития жизнеугрожающих осложнений. При этом ночные ГЭР и ночная изжога оказывают наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов и обладают максимальным повреждающим потенциалом.

Использованная при создании препарата деклансопразола уникальная лекарственная форма доставки (технология двойного высвобождения) правовращающего изомера лансопразола позволяет принимать препарат 1 р/сут вне зависимости от приема пищи и делает данный ИПП ключевым лекарственным средством для пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствования – сон. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. 240 с. /Kovalzon VM. Fundamentals of somnology. Physiology and neurochemistry of wakefulness-sleep cycle. M: Binom. Laboratoriya Znaniy, 2012. 240 p.
2. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М., 2013: 67-91./ Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. Somnology and medicine sleep. Selected lectures. Under the editorship of Levin Yal, Poluekov MG. M., 2013: 67-91
3. International classification of sleep disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005. 298 p.
4. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005. 115 с./ Levin Yal, Kovrov GV, Poluektov MG. Insomnia, modern diagnostic and therapeutic approaches. M.: Medpraktika-M, 2005. 115 p.
5. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Под ред. Я.И. Левина и М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум-альфа, 2013:192-220. /Poluektov MG, Levin Yal. Insomnia. Somnology and medicine sleep. Selected lectures. Under the editorship of Levin Yal, Poluekov MG. M.: Medforum-alpha, 2013: 192-220
6. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5): 7-10.
7. Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2017, 1: 22-28. / Lyashenko EA, Levin OS. Sleep disorders in clinical practice. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*, 2017, 1: 22-28.
8. Полуэктов М.Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 12: 22-28. /Poluektov MG. Clinical algorithm for diagnostic and therapeutic choice in insomnia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 12: 22-28
9. Vakil N, van Zanden SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gas-

- troesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-1920.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЭ»). *Тер. арх.*, 2011, 1: 5-50./Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of Multicenter Gastroesophageal Reflux Disease Epidemiology in Russia (MEGRE) study. *Ter. Arkh.*, 2011, 1: 5-50.
 11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.*, 2017, 27(4): 75-95. / Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS. The Russian Gastroenterological Association clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol.*, 2017, 27(4): 75-95
 12. Farup C, Kleinman L, Sloan S et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 45-52.
 13. Janson C, Gislason T, De Backer W et al. Daytime sleepiness, snoring and gastroesophageal reflux amongst young adults in three European countries. *J Intern Med*, 1995, 237: 277-285.
 14. Janson C, De Backer W, Gislason T et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: A population study of young adults in three European countries. *Eur Respir J*, 1996, 9: 2132-2138.
 15. Janson C, Gislason T, De Backer W et al. Insomnia and sleep. Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. *Sleep*, 1995, 18: 589-597.
 16. Kruse-Anderson S, Wallin L, Madsen T. Acid gastroesophageal reflux and oesophageal pressure activity during postprandial and nocturnal periods: a study in subjects with and without pathologic acid gastro-oesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol*, 1987, 22: 926-930.
 17. Farup C, Kleinman L, Sloan S et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 45-52.
 18. Dean BB, Aguilar D, Johnson LF et al. The relationship between the prevalence of nighttime gastroesophageal reflux disease and disease severity. *Dig Dis Sci*, 2009, 55: 952-959.
 19. Mody R, Bolge SC, Kannan H et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 953-959.
 20. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1487-1493.
 21. Dent J, Armstrong D, Delaney B et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion output. *Gut*, 2004, 53(4): 1-24.
 22. Harding SM. Gastroesophageal reflux during sleep. *Sleep Med Clin*, 2007, 2: 41-50.
 23. Sozzi M, Valentini M, Polefati M. Nocturnal gastric acidity pattern in gastro-oesophageal reflux disease with or without oesophagitis. *Ital J Gastroenterol*, 1995, 27: 413-418.
 24. Mainie I et al. Acid and non-acid reflux in patient with persistent symptoms despite acid-suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006, 55: 1398.
 25. Sharma N et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 521.
 26. Karamanolis G et al. Esophageal pH and bilect monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*, 2008, 53: 2387.
 27. Clinard V et al. GERD-related sleep disturbances. *US Pharm*, 2012, 37(1): 36-39.
 28. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(4): 367-78.
 29. Лобанова Е. Ночной кислотный прорыв: тема для диалога. *МедФарм Вестник Поволжья*, 2011, 43./ Lobanova E. Nocturnal acid breakthrough: theme for dialogue. *MedFarm Vestnik Povolzhya*, 2011, 43.
 30. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1335-1339.
 31. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса. *Лечащий врач*, 2007, 1: 3-7. /Vasiliev YuV. Proton pump inhibitors. *Lechashchy Vrach*, 2007, 1: 3-7.
 32. Krznaric Z, Ljubas KD Rustemovic N, Vranesic BD, Ostojic R, Markos P, Scarpignato C. Pharmaceutical principles of acid inhibitors: unmet needs. *Dig Dis*, 2011, 29(5): 469-475.
 33. Hatlebackk JG, Katz PO, Kuo B, Castell DO. Nocturnal gastric acidity and breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 1235-1240.
 34. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors: do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(1): 1-6.
 35. Bredenoord AJ, Smout AJ. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(9): 1259-1265.
 36. Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Клиническое значение феномена ночного кислотного прорыва при применении ингибиторов протонной помпы. *Фарматека*, 2004, 13(90): 28-32. /Pasechnikov VD, Pasechnikov DV. Clinical significance of nocturnal acid breakthrough phenomenon in using proton pump inhibitors. *Pharmateca*, 2004, 13(90): 28-32.
 37. Calleja JL, Bixquert M, Maldonado J. Impact of nocturnal heartburn on quality of life, sleep, and productivity: the SNERGE study. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2858-2865.
 38. Dubois RW, Aguilar D, Fass R et al. Consequences of frequent nocturnal gastroesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 487-500.
 39. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 1309-1317.
 40. Manocchia M, Keller S, Ware JE. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res*, 2001, 10: 331-345.
 41. Schey R et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1787-1795.
 42. Hakki Onen S et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*, 2001, 10: 35-42.
 43. Tack J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 2018, 154: 277-288.
 44. Gaddam S, Maddur H et al. Risk Factors for nocturnal reflux in a large GERD cohort. *J Clin Gastroenterology*, 2011, 45(9): 764-768.
 45. Leggett CL et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 1542-3565.
 46. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340: 825-831.
 47. DeMeester TR, Johnson LF, Guy JJ et al. Patterns of Gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg*, 1996, 184: 459-470.
 48. Peura D. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37: 810-818.
 49. Zhang W. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole in adolescents with symptomatic GERD. *Gastroenterology*, 2007, 132: 285-293.
 50. Fass R, Chey WD, Zakko SF. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 29: 1261-1272.
 51. Fass R, Johnson DA. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 421-431.
 52. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29: 742-754.
 53. Fass R et al. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*, 2009, 58(2): 295-309.
 54. Kulkulka M, Eisenberg C, Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg. *Clin and Experimental Gastroenterology*, 2011, 4: 213-220.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Симаненков Владимир Ильич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

Тихонов Сергей Викторович – к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

Лищук Надежда Биржановна – ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург