

# Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики

И.В. Маев, Е.В. Баркалова, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев✉

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Обзор литературы посвящен современным представлениям о механизмах возникновения висцеральной гиперчувствительности в пищеводе. Подробно освещены механизмы периферической и центральной сенсibilизации и их связь с возникновением симптома изжоги. Представлены критерии и алгоритмы диагностики неэрозивной рефлюксной болезни, функциональной изжоги и гиперчувствительного пищевода на основании данных pH-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения.

**Ключевые слова:** изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, функциональная изжога, гиперчувствительный пищевод, висцеральная гиперчувствительность, pH-импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

**Для цитирования:** Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., Андреев Д.Н. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):277–285. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201703

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

## Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review

Igor V. Maev, Elena V. Barkalova, Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev✉

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

The literature review focuses on the current understanding of visceral hypersensitivity mechanisms in the esophagus. Mechanisms of peripheral and central sensitization and their relation to heartburn symptoms are covered in detail. Diagnostic criteria and algorithms for non-erosive reflux disease, functional heartburn, and esophagus hypersensitivity based on pH-impedance testing and high-resolution esophageal manometry data are presented.

**Keywords:** heartburn, gastroesophageal reflux disease, nonerosive reflux disease, functional heartburn, hypersensitive esophagus, visceral hypersensitivity, pH-impedance testing, high-resolution esophageal manometry

**For citation:** Maev IV, Barkalova EV, Ovsepiyan MA, Andreev DN. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: classification, pathogenesis and diagnostic criteria: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):277–285. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201703

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. E-mail: igormaev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

**Баркалова Елена Вячеславовна** – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, рук. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

**Овсепян Мария Александровна** – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, науч. сотр. лаб. функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: solnshko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6704

✉ **Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Igor V. Maev** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: igormaev@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6114-564X

**Elena V. Barkalova** – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: maslovaalena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5882-9397

**Mariia A. Ovsepiyan** – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: solnshko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4511-6704

## Введение

Изжога характеризуется чувством жжения или дискомфорта за грудиной, которое распространяется от подложечной области вверх (по ходу пищевода) и так или иначе связано с гастроэзофагеальным рефлюксом, т.е. забросом содержимого желудка в пищевод [1]. В настоящее время отмечается высокая распространенность данного симптома среди пациентов терапевтического и гастроэнтерологического профиля с тенденцией к неуклонному росту (рис. 1) [2, 3]. Среди городских жителей России, обратившихся за первичной медицинской помощью, изжога отмечается у 59,5% пациентов, при этом 22,7% испытывают изжогу 2 раза в неделю, а у мужчин она возникает в большем проценте случаев, чем у женщин [4]. Изложенные эпидемиологические тренды диктуют необходимость тщательного подхода к диагностике таких пациентов.

Известно, что изжога входит в типичный симптомокомплекс гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [5]. В настоящее время ГЭРБ рассматривается как спектр состояний, который включает в себя различные фенотипы заболевания: эрозивный эзофагит, неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), пищевод Барретта (ПБ), гиперчувствительный пищевод (ГП), функциональную изжогу (ФИ). Начиная с первых исследований в 1974 г. в патогенезе рефлюксной болезни кислота играла главную роль, однако в соответствии с новыми данными о роли гиперчувствительности пищевода старая аксиома «больше кислоты, больше поражений», все еще правильная для эрозивного эзофагита (ЭЭ) и НЭРБ, заменяется более широкой концепцией роли восприятия, что означает гиперчувствительность к меньшему патологическому или физиологическому количеству рефлюксов из-за активации периферической и центральной чувствительности. Так, генез симптомов при ЭЭ и НЭРБ преимущественно обусловлен патологическим воздействием кислоты, в то время как симптомы при ГП и ФИ чаще всего вызваны гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода (рис. 2) [6].

В клинической практике пациенты с изжогой повсеместно оказываются в категории ГЭРБ, но важно понимать, что, хотя большинство пациентов с ГЭРБ действительно страдают рефлюксными симптомами, у многих пациентов с этими симптомами ГЭРБ нет [7, 8] и, как следствие, доля истинной НЭРБ у пациентов с симптомами ГЭРБ оказывается значительно меньше, а последние данные по ее распространенности могут быть значительно завышены, что ввиду отсутствия дифференцированного подхода в диагностике к пациентам с изжогой приводит к значительному снижению качества жизни таких пациентов [9] и неверным терапевтическим решениям [8].

## Классификация

### «Спектр» ГЭРБ

#### Эрозивный эзофагит

ЭЭ характеризуется различной степенью тяжести поражения пищевода (А, В, С, D), что определяется при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) согласно классификации Лос-Анджелеса. Выявление признаков ЭЭ класса С/D, ПБ (с морфологическим подтверждением), пептических стриктур является высоко достоверным свидетельством наличия ГЭРБ и чаще всего исключает диагноз ФИ, ГП, кроме случаев перекреста этих состояний и ГЭРБ. В 70% случаев эндоскопическая картина демонстрирует интактность слизистой пищевода или эзофагит класса А/В по Лос-Анджелесской классификации, что согласно Лионскому консенсусу от 2018 г. требует дальнейшей дифференциальной диагностики между НЭРБ, ГП и ФИ [10].

#### НЭРБ

НЭРБ диагностируется у 85% пациентов с симптомами ГЭРБ [11] и является самой частой формой ГЭРБ в мире [12].

Рис. 1. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во всем мире, % [3].

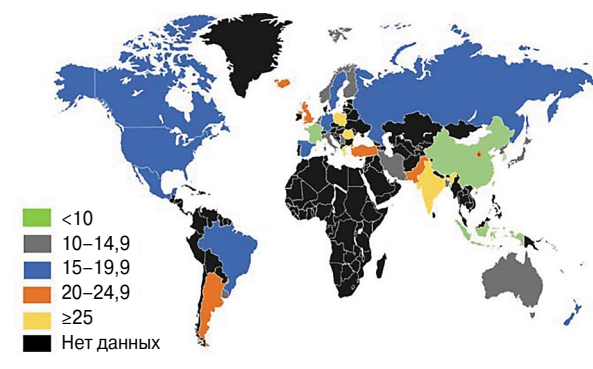
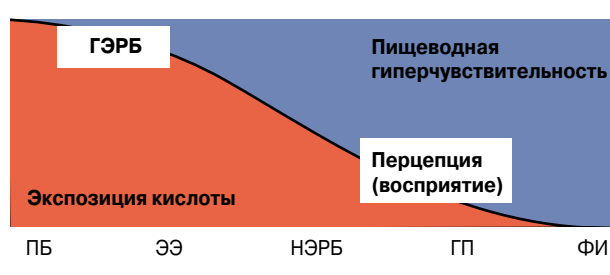


Рис. 2. Спектр ГЭРБ [6].



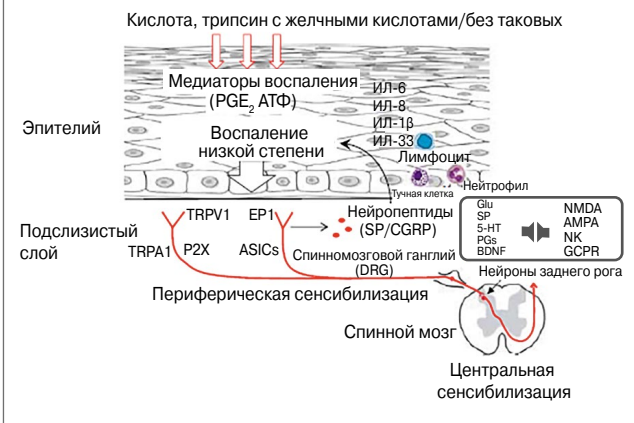
Как показывают недавние исследования, у пациентов с НЭРБ в отличие от пациентов с ЭЭ успех антисекреторной терапии менее предсказуем, облегчение симптомов при приеме ингибиторов протонной помпы (ИППП) менее выражено, а терапевтическая эффективность снижена приблизительно на 20%, что связано с их патологической гетерогенностью [13, 14]. Одной из многочисленных причин сохранения изжоги у таких пациентов является наличие функциональных заболеваний – ГП ФИ, распространенность которых у пациентов с симптомами ГЭРБ составляет 21–39% [15, 16].

### Функциональная изжога

Термин ФИ введен в литературу в конце 1980 – начале 1990-х годов с появлением Римских критериев для функциональных расстройств пищевода [17]. Согласно Римским критериям IV ФИ представляет собой отдельную нозологию и определяется как чувство жжения за грудиной или боль, рефрактерные к стандартной антисекреторной терапии. Диагноз ФИ может быть установлен при условии исключения ГЭРБ как причины изжоги, отсутствия патологических изменений слизистой оболочки пищевода (в том числе эозинофильного эзофагита) и значимых расстройств пищеводной моторики. Симптомы должны наблюдаться как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них, с частотой как минимум 2 раза в неделю [1].

Истинную распространенность ФИ среди населения определить трудно, поскольку без проведения дифференциальных диагностических методик пациенты с ФИ нередко могут быть отнесены к группе пациентов с НЭРБ и получать без необходимости антисекреторные препараты, не имеющие терапевтической точки приложения [18]. При обследовании пациентов с изжогой в объеме как эндоскопического исследования, так и суточного мониторинга рН частота выявления ФИ колеблется от 10 до 40% [19]. Более 50% пациентов с изжогой, а по некоторым данным – 75%, имеют нормальную эндоскопическую картину. Примерно 1/2 из этих пациентов также имеют нормальные

**Рис. 3. Механизмы периферической и центральной сенсibilизации в пищеводе [27].**



показатели воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода согласно суточной рН-импедансометрии. Среди этой группы пациентов с нормальной эндоскопией и нормальной ацидификацией пищевода около 40% имеют ГП (положительная корреляция между симптомами и событиями рефлюкса), а 60% имеют ФИ (отрицательная корреляция между симптомами и событиями рефлюкса). Таким образом, на долю ФИ приходится 21% всех пациентов с изжогой [16, 18].

**Гиперчувствительный пищевод**

Римские критерии IV рассматривают ГП как отдельную нозологическую форму и определяют его как комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающий в ответ на физиологические гастроэзофагеальные рефлюксы при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической ацидификации пищевода [1].

Точную распространенность ГП установить сложно. Однако в исследовании V. Savarino и соавт. показано, что из 329 пациентов с предполагаемой НЭРБ по клиническим и эндоскопическим данным после проведения рН-импедансометрии 36% продемонстрировали связь изжоги с рефлюксами при нормальных параметрах ацидификации пищевода и отнесены к группе с ГП, 24% – к группе с ФИ (нормальная ацидификация и отсутствие связи симптомов с рефлюксами) и лишь у 40% пациентов достоверно диагностирована НЭРБ [20].

**Механизмы развития симптомов**

Исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что важную роль в возникновении симптомов при НЭРБ, ФИ и ГП играет висцеральная гиперчувствительность [21].

Интересной является гипотеза R. Souza и соавт., которые предположили, что кислота при НЭРБ повреждает эпителий пищевода не напрямую, а скорее по нейроиммунологическому механизму через воспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-8 и ИЛ-1b, секретируемые из эпителия слизистой оболочки пищевода [22]. В работах T. Kondo и соавт. и H. Sei и соавт. медиатор воспаления простагландин E2 (PGE2) и провоспалительный цитокин ИЛ-33 активировались при воздействии кислоты на эпителий пищевода у пациентов с изжогой [23, 24]. Исследования с использованием модели многослойного плоского эпителия пищевода показали, что воздействие на него слабой кислоты приводит к продукции аденозинтрифосфата (АТФ), а желчные кислоты и трипсин индуцируют продукцию ИЛ-8 в эпителии слизистой оболочки пищевода [25]. Учитывая, что уровень простагландина E2 в слизистой оболочке пищевода коррелирует с выраженностью симптома изжоги, предполагается, что, контролируя его уровень, возможно управлять выраженностью симптома изжоги, обусловленного воздействием кислого рефлюксата [23].

Таким образом, у пациентов с НЭРБ слизистая оболочка пищевода становится не более проницаемой для кислоты и трипсина, а более восприимчивой к стимуляции периферических нервов воспалительными цитокинами ИЛ-8, ИЛ-1b и ИЛ-33 или медиаторами воспаления, включая простагландин E2 или АТФ, высвобождающимися из эпителия пищевода при повторном кислотном воздействии, что в свою очередь приводит к формированию вялотекущего воспаления в подслизистом слое (рис. 3) [22, 26, 27].

Слабовыраженное микровоспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) часто наблюдается и у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ и может объяснять появление и персистенцию симптомов у пациентов с ФИ.

Механизмы развития висцеральной гиперчувствительности сложны и постоянно изучаются. Среди них большое внимание уделяют воздействию нейротрансмиттеров боли, раздражению кислоточувствительных рецепторов, а также влиянию психоэмоциональных факторов и составу микробиоты (рис. 4).

**Рис. 4. Механизмы развития висцеральной гиперчувствительности [21].**



### Нейротрансмиттеры боли

Известно, что субстанция P и кальцитонин-ген-связанный пептид (calcitonin gene-related peptide – CGRP), располагаясь в различных органах и тканях организма, являясь нейротрансмиттерами боли и играют ключевую роль в опосредовании гипералгезии, в том числе и при НЭРБ [28]. Так, в пищеводе субстанция P, локализуясь в основном в подслизистом нервном сплетении, может высвобождаться при активации ваниллоидных рецепторов 1-го типа (transient receptor potential vanilloid type 1 – TRPV1) в результате воздействия химических и механических раздражителей, что повышает чувствительность нервных окончаний. Наряду с этим субстанция P увеличивает проницаемость сосудов слизистой оболочки пищевода, что вызывает локальный отек тканей, дополнительно повышает чувствительность ноцицептивных рецепторов и приводит к высвобождению медиаторов воспаления, факторов роста, цитокинов [29]. P. Wang и соавт. [30] обнаружили, что уровень субстанции P в слизистой оболочке пищевода у пациентов с НЭРБ значительно повышен ( $p < 0,05$ ), что положительно коррелировало с рефлюксными симптомами при НЭРБ.

Кальцитонин-ген-связанный пептид широко распространен в центральной и периферической нервной системе, включая высокую концентрацию в задних рогах спинного мозга, а также в органах ЖКТ. Данный белок может усиливать или пролонгировать действие субстанции P, что оказывает синергетическое действие в отношении висцеральной гиперчувствительности. Оба белка могут активировать тучные клетки, вызывая их дегрануляцию и, как следствие, высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов [31]. Так, в исследовании X. Xu и соавт. [32] обнаружено, что экспрессия кальцитонин-ген-связанного пептида в эпителии слизистой оболочки пищевода у пациентов с НЭРБ значительно выше, чем у здоровых пациентов.

### Кислоточувствительные рецепторы

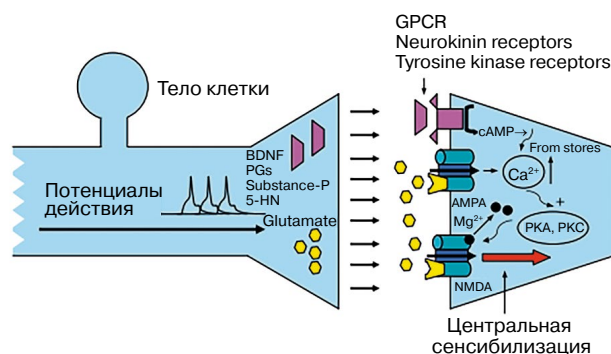
Помимо нейротрансмиттеров в возникновении висцеральной гиперчувствительности при НЭРБ, ФИ и ГП играют роль ваниллоидные рецепторы 1-го типа, кислоточувствительные ионные каналы и рецепторы, активируемые протеазами (TRPV1; acid-sensitive ion channels – ASIC; protease-activated receptor 2 – PAR2). При воздействии на нервные окончания химических, механических и термических раздражителей чувствительность этих рецепторов к кислоте возрастает, что дополнительно влияет на высвобождение нейротрансмиттеров и приводит к развитию воспаления и гипералгезии (рис. 5) [33, 34].

Поступающие потенциалы действия приводят к высвобождению различных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, которые действуют через GPCR, простагландины (PG), 5-HT, нейрокининовые рецепторы (субстанция-P), тирозинкиназу, BDNF и лиганд-управляемые ионные каналы (глутамат). Последующие внутриклеточные системы обмена сообщениями (преимущественно через увеличение внутриклеточного кальция и активацию протеинкиназ A и C) приводят к NMDA и потенцируют чувствительность магния к глутамату, что способствует центральной сенсibilизации в соответствующем нейроне и расположенных рядом с ним нейронах (вторичная гипералгезия) [34].

Так, TRPV1 представляет собой неселективный лиганд-управляемый рецептор, который широко распространен во внутренних органах и сенсорных нейронах. В исследовании R. Silva и соавт. [35] показано, что экспрессия TRPV1 в слизистой оболочке пищевода у пациентов с НЭРБ значительно выше, чем у пациентов с ЭЭ.

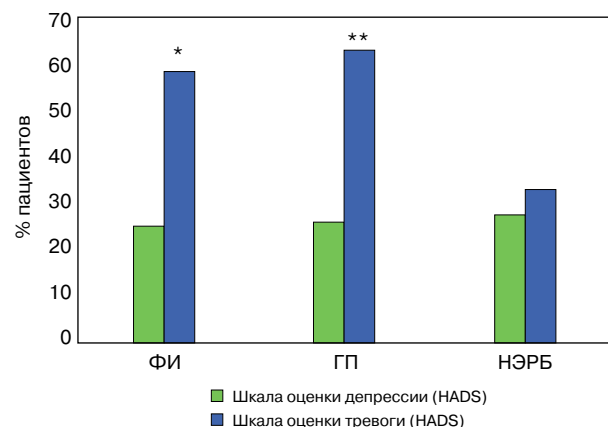
В семействе кислоточувствительных ионных каналов выделяют два подтипа – ASIC1 и ASIC3, которые играют важную роль в возникновении чувствительности ЖКТ

Рис. 5. Молекулярные механизмы центральной сенсibilизации в пищеводе.



Примечание. BDNF – мозговой нейротрофический фактор, Substance-P – субстанция P, 5-HT – 5-гидрокситриптамин, GPCR – рецептор, связанный с G-белком, cAMP – циклический аденозинмонофосфат, PKA – протеинкиназа A, PKC – протеинкиназа C, AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, NMDA – N-метил-D-аспартат.

Рис. 6. Распространенность депрессии и тревоги по шкале тревоги и депрессии HADS при НЭРБ, ФИ, ГП [40].



Примечание. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – шкала оценки тревоги и депрессии; \* $p = 0,04$  по сравнению с НЭРБ, \*\* $p = 0,011$  по сравнению с НЭРБ.

к кислоте [36]. ASIC3 активно экспрессируется в периферических ноцицепторах при воздействии кислоты на эпителий, что приводит к развитию нейроэлектrofизиологических нарушений в слизистой оболочке пищевода и болевому ощущению, обусловленному нарушением электрофизиологической стимуляции чувствительных нервных окончаний [37].

В свою очередь PAR2 также играет ключевую роль в возникновении висцеральной гиперчувствительности и представляет собой рецептор, активируемый сериновой протеазой, который, стимулируя секрецию ИЛ-8, способствует развитию нейрогенного воспаления.

### Психоэмоциональные факторы

В настоящее время многочисленными исследованиями подтверждают взаимосвязь между функциональными желудочно-кишечными заболеваниями и психосоциальными факторами ввиду существования тесной связи между головным мозгом и ЖКТ. Известно, что как стресс влияет на функцию ЖКТ, способствуя возникновению желудочно-кишечных симптомов и заболеваний, так и состояние органов ЖКТ может влиять на эмоциональный статус человека [38]. Часто повторяющиеся симптомы НЭРБ, ФИ, ГП нарушают не только физическое, но и психическое состояние пациентов, вызывая длительную тревогу и



**Таблица 1. Диагностические критерии ФИ и ГП согласно Римскому консенсусу IV пересмотра [1]**

ФИ	ГП
1. Чувство за грудиного жжения или боль как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них с частотой как минимум 2 раза в неделю	1. Чувство за грудиного жжения или боль как минимум в течение 6 мес с наибольшей выраженностью в последние 3 из них с частотой как минимум 2 раза в неделю
2. Отсутствие клинического улучшения, несмотря на оптимальную антисекреторную терапию	2. Нормальные эндоскопические данные и исключение эозинофильного эзофагита как причины возникновения симптомов
3. Исключение ГЭРБ и эозинофильного эзофагита как причин наличия симптомов	3. Отсутствие серьезных моторных нарушений пищевода (ахалазия, обструкция пищевода-желудочно-го перехода, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный эзофагоспазм, гиперконтрактивный эзофагоспазм, отсутствие сократимости)
4. Отсутствие серьезных моторных нарушений пищевода (ахалазия, обструкция пищевода-желудочно-го перехода, дистальный эзофагоспазм, гиперконтрактивный эзофагоспазм, отсутствие сократимости)	4. Доказанная связь возникновения симптомов с физиологическими гастроэзофагеальными рефлюксами по данным рН/рН-импедансометрии на фоне нормального времени экспозиции кислоты в пищеводе

депрессию или усугубляя симптомы основного заболевания (рис. 6) [39, 40].

Психологические факторы могут изменять чувствительность слизистой оболочки пищевода, воздействуя на ось «головной мозг-кишечник», тем самым снижая порог чувствительности пищевода и повышая восприимчивость к стимулам низкой интенсивности. Ось «головной мозг-кишечник» представляет собой двустороннюю петлю, соединяющую нервную систему и ЖКТ. В нее вовлечены три нервные системы: центральная нервная система, вегетативная нервная система и энтеральная нервная система. Любая аномальная активность в каждой из них может вызвать нарушение регуляции ЖКТ через связь с гипоталамо-гипофизарно-адренальной системой. Так, С. Broers и соавт. [41] обнаружили, что активируемая гипоталамо-гипофизарно-адренальная система может прямо или косвенно способствовать высвобождению желудочно-кишечных гормонов, аномально повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и усугублять симптомы рефлюкса. Более того, кортикотропин-рилизинг-гормон играет ключевую роль в активации гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы. Т. Yamasaki и соавт. [42] продемонстрировали, что чувствительность пищевода в нормальной популяции повышалась после внутривенного введения кортикотропин-рилизинг-гормона, что косвенно подчеркивает влияние психологического стресса на развитие висцеральной гиперчувствительности пищевода.

Одним из нейротрансмиттеров, регулирующих деятельность церебральной нервной системы, является 5-гидрокситриптамин, который играет важную роль в регуляции желудочно-кишечной чувствительности. Исследования показали, что снижение его секреции может приводить к расслаблению гладкой мускулатуры пищевода и повышению чувствительности слизистой оболочки пищевода [43]. Достоверное снижение уровня 5-гидрокситриптамина отмечалось в крови у больных с тревогой и депрессией. Кроме того, показано, что нарушение сна и депрессия обладают синергизмом по отношению друг к другу [44]. Исследование W. Lei и соавт. [45] обнаружило, что распространенность НЭРБ у пациентов с нарушениями сна выше, чем в контрольной группе. Нарушения сна также могут приводить к аномальной секреции лептина, мелатонина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы, что способствует развитию висцеральной гиперчувствительности [46].

### Висцеральная гиперчувствительность и микробиота

Исследования последних лет показали, что изменения микробиоты ЖКТ тесно связаны с нарушениями психологического статуса пациентов и вносят определенный вклад в развитие висцеральной гиперчувствительности. ЖКТ человека содержит самую сложную микробиотическую систему, и ее разнообразие и стабильность важны для поддержания индивидуального здоровья. В недавних научных работах обнаружено, что состав бактерий в образцах фекалий пациентов с депрессией значительно отличается от такового у людей без депрессии и доля кишечных патогенных энтеробактерий у пациентов с депрессией значительно выше, чем у лиц без депрессии [47]. В то же время изменения кишечной флоры могут индуцировать депрессию [48]. По данным S. D'Souza и соавт. [49], состав микробиоты у пациентов с НЭРБ отличается от состава контрольной группы и пациентов с ЭЭ и характеризуется более высоким уровнем сульфатредуцирующих протеобактерий (*Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Dorea* spp.) и *Bacteroidetes* spp. Продукты жизнедеятельности бактерий активируют толл-подобные рецепторы, которые на эндотелиальных клетках пищевода запускают воспалительный каскад, тем самым воздействуя на ось «головной мозг-кишечник», что может быть одним из механизмов развития висцеральной гиперчувствительности.

Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений ГЭРБ, ФИ, ГП, вклад воздействия кислоты и влияния гиперчувствительности в возникновение симптома изжоги различаются для каждой из этих категорий (см. рис. 2), с преобладанием влияния кислоты у пациентов с ГЭРБ и висцеральной гиперчувствительности при ФИ и ГП. Однако, как показано выше, при НЭРБ также имеется тенденция к повышению чувствительности пищевода, что в настоящее время продолжает изучаться. Понимание взаимосвязи механизмов возникновения изжоги при ГЭРБ, ФИ и ГП обеспечивает более точный подход к терапии таких пациентов.

### Критерии диагностики фенотипов ГЭРБ

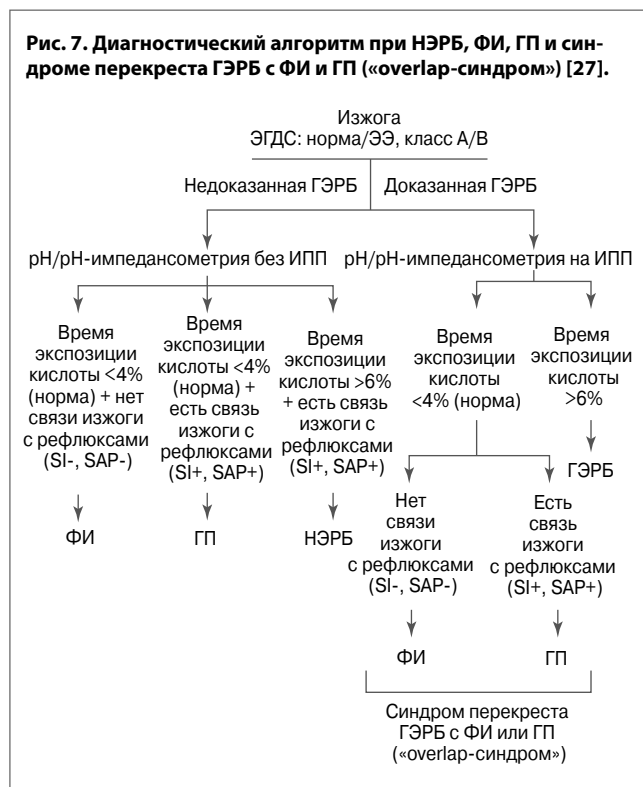
Диагностика пациентов с симптомом изжоги включает в себя оценку клинических симптомов, выполнение ЭГДС, суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения. Кроме того, диагноз ФИ или ГП должен соответствовать Римским критериям IV (табл. 1) [1].

### Клиническая картина

В целом клиническая картина при ФИ и ГП не отличается от таковой у пациентов с рефлюксной болезнью и представлена в первую очередь чувством за грудиного жжения. Кроме того, клиническая картина ФИ часто дополняется целым рядом других симптомов в рамках перекреста ФИ с другими функциональными расстройствами, такими как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника [50].

**Эндоскопическое исследование.** ЭГДС является обязательным этапом обследования пациентов с изжогой, представляя собой наиболее чувствительный метод для выявления патологических изменений слизистой оболочки пищевода. Выявление признаков ЭЭ класса C/D по Лос-Анджелесской классификации, ПБ (с морфологическим подтверждением), пептических стриктур является высоко достоверным свидетельством наличия ГЭРБ и чаще всего исключает диагноз ФИ и ГП, кроме случаев перекреста ФИ, ГП и ГЭРБ. В 70% случаев эндоскопическая картина демонстрирует интактность слизистой пищевода или эзофагит класса A/B по Лос-Анджелесской классификации, что согласно Лионскому консенсусу 2018 г. требует дальнейшей дифференциальной диагностики между НЭРБ, ГП и ФИ [10, 14].

Кроме того, эндоскопическое исследование позволяет выполнить биопсию и путем проведения дальнейшей гистологической оценки исключить другие заболевания, которые также могут протекать с изжогой, такие как эозинофильный



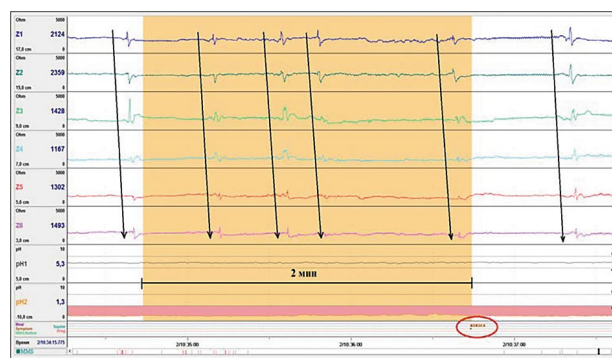
и лимфоцитарный эзофагиты. Роль гистологического исследования в дифференциальной диагностике НЭРБ и ФИ пока ограничена, поскольку нет достоверных гистологических критериев различия, а также интерпретация результатов может иметь высокую вариабельность среди патологоанатомов.

**рН/рН-импедансометрия.** Учитывая, что в большинстве случаев эндоскопического исследования недостаточно для дифференциальной диагностики ФИ, ГП и НЭРБ, рН/рН-импеданс-мониторинг является неотъемлемым компонентом обследования пациентов с изжогой и нормальной эндоскопической картиной; 24-часовая рН-импедансометрия – «золотой стандарт» выявления всех типов рефлюксов.

Одним из основных дифференциальных показателей патологического рефлюкса является *процент времени за сутки с рН<4 в пищеводе или время экспозиции кислоты (%)*. Согласно Лионскому консенсусу [14] данный параметр считается достоверно нормальным при значении <4% и достоверно свидетельствует о наличии патологического рефлюкса при значении >6%. Все значения, попадающие в интервал 4–6%, являются неубедительными и требуют оценки дополнительных критериев. Время экспозиции кислоты – один из предикторов ответа на лекарственную и хирургическую антирефлюксную терапию. Так, показатель >6% будет свидетельствовать в пользу диагноза ГЭРБ и обуславливать лучший ответ на лечение. В том случае, если у пациента с изжогой и нормальной эндоскопией время экспозиции кислоты будет находиться в пределах нормальных значений, следует предполагать альтернативный ГЭРБ диагноз и проводить дальнейшую дифференциальную диагностику между ГП и ФИ на основании дополнительных параметров [50].

Крайне важным достоинством метода является возможность оценки связи симптомов пациента с рефлюксами на основании таких показателей, как *индекс симптома (Symptom index – SI)* и *вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (Symptom Association Probability – SAP)*. SI – это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, если его значение составляет не менее 50%. SAP – это характеристика, которая устанавливает веро-

**Рис. 8. Суточная рН-импедансометрия (фрагмент). ФИ.**



Примечание. Краткие данные рН-импедансометрии: время экспозиции кислоты (рН≤4,0) – 0,5% (норма до 6%); количество рефлюксов с рН≤4,0 – 6; SI, SAP – отрицательные (отсутствие связи симптомов с рефлюксами). Черные стрелки – антеградное изменение импедансных кривых (глотки); красный овал – момент нажатия пациенткой кнопки «ИЗЖОГА» при появлении симптома; 2-минутное оранжевое поле не включает в себя рефлюксов, которые обуславливают симптом.

**Рис. 9. Суточная рН-импедансометрия (фрагмент). Гиперсенситивный пищевод.**



Примечание. Краткие данные рН-импедансометрии: время экспозиции кислоты (рН≤4,0) – 3,7% (норма до 6%); количество кислых рефлюксов с рН≤4,0 – 12; количество слабых рефлюксов – 24; SI=83%, SAP=99% – положительные. Черная стрелка – ретроградное изменение импедансных кривых (рефлюкс); красный овал – момент нажатия пациенткой кнопки «ИЗЖОГА» при появлении симптома; 2-минутное оранжевое поле включает в себя слабый рефлюкс (черный овал – рН 6,7), который обуславливает симптом.

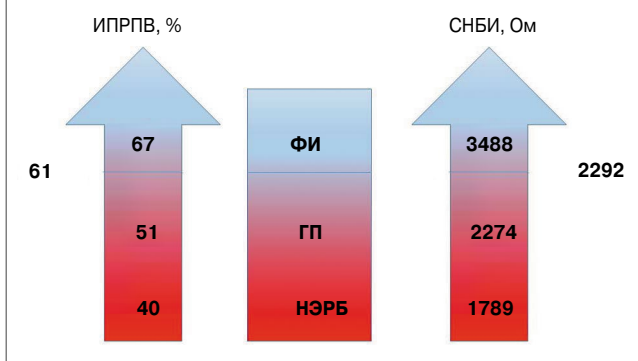
ятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Считается, что связь между рефлюксами и симптомами установлена, если SAP≥95%. Сочетание позитивного SI и позитивного SAP с большей достоверностью говорит о наличии связи симптомов с рефлюксами. Оба показателя являются независимыми от времени экспозиции кислоты предикторами эффективности антирефлюксного лечения, как лекарственного, так и хирургического [51, 52].

Главным образом на основании указанных параметров производится дифференциальная диагностика ФИ, НЭРБ и ГП (рис. 7). Так, ФИ может быть достоверно диагностирована, если время экспозиции кислоты в норме (<4%), а SI и SAP отрицательные (симптомы не связаны с рефлюксами) при условии отсутствия структурных и значимых моторных нарушений со стороны пищевода (рис. 8).

**Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».**

При ГП время экспозиции кислоты также в норме (<4%), но SI и SAP положительные (симптомы вызваны физиоло-

**Рис. 10. Средние значения ИПРПВ и СНБИ для пациентов с изжогой и нормальной эндоскопией [53].**



гическими рефлюксами); рис. 9. При повышенном времени экспозиции кислоты >6% и положительных SI и SAP можно убедительно говорить о НЭРБ.

**Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».**

В случаях, когда процент времени за сутки с pH<4 в пищеводе попадает в зону «серых» значений (4–6%) или имеются расхождения между SI и SAP, можно ориентироваться на дополнительные показатели рН-импедансометрии – количество рефлюксов за сутки, средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и индекс пострефлюксной перистальтической волны, индуцированной глотанием (ИПРПВ).

Согласно Лионскому консенсусу [14] достоверно повышенным является суточное количество рефлюксов >80, а в том случае, если их <40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество.

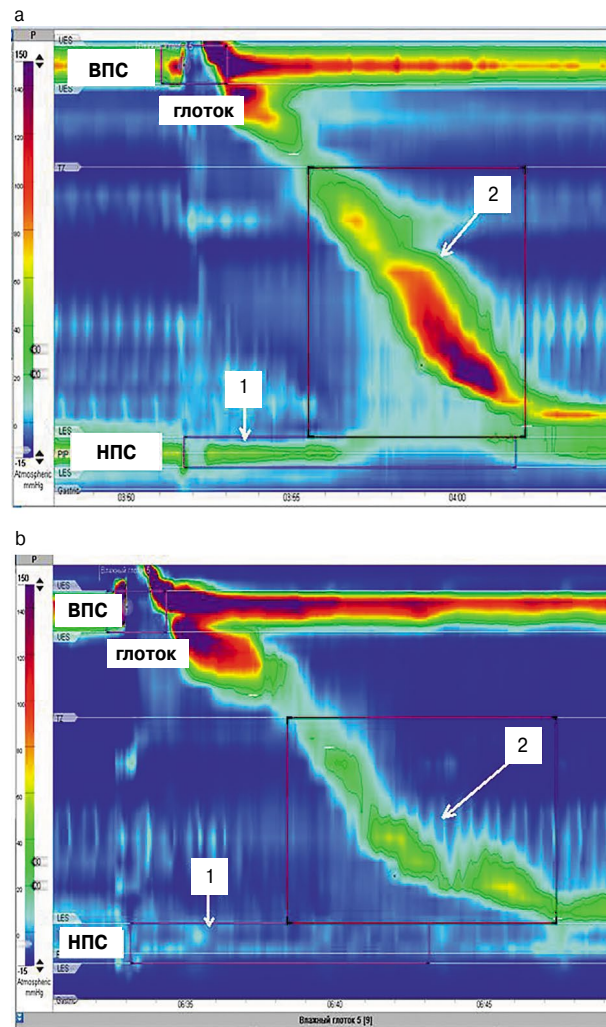
СНБИ рассчитывается как среднее значение в течение трех 10-минутных периодов с интервалом в час в ночное время на уровне 3 и 5 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера (НПС). В ряде исследований показано, что низкие значения СНБИ (<2292 Ом) характерны для пациентов с НЭРБ, у которых есть изменения целостности слизистой оболочки пищевода на фоне рефлюксов, в то время как у пациентов с ФИ этот показатель имеет нормальные значения, как и у здоровых людей (чувствительность 78% и специфичность 71%). ИПРПВ – это доля эпизодов рефлюкса с последующим глотанием. Нормальный ИПРПВ (>0,61) также может помочь отличить пациентов с ФИ от пациентов с ГЭРБ, у которых он часто снижен (чувствительность 99–100% и специфичность 92%); рис. 10 [53].

**Манометрия пищевода высокого разрешения.** В соответствии с Римскими критериями IV для постановки диагноза ФИ необходимо помимо результатов рН-импедансометрии иметь также данные об отсутствии значимых моторных расстройств пищевода, которые могут сопровождаться изжогой [1]. С этой целью выполняется манометрия пищевода высокого разрешения, которая является «золотым стандартом» оценки двигательной функции пищевода. Анализ данных проводится в соответствии с Чикагской классификацией первичных двигательных расстройств. Диагноз ФИ требует исключения таких моторных нарушений, как ахалазия кардии, обструкция пищеводно-желудочного перехода, отсутствие сократимости, дистальный эзофагоспазм и гиперконтрактильный пищевод.

При исследовании моторной функции у пациентов с ФИ, ГП, как и у пациентов с НЭРБ, чаще всего определяется нормальная двигательная функция (рис. 11, a). В ряде случаев манометрия высокого разрешения выявляет малое расстройство перистальтики – неэффективную моторику, когда перистальтическая активность пищевода ослаблена в 50% и более контрольных глотков воды (рис. 11, b).

**Рис. 11. Манометрия пищевода высокого разрешения:**

a – нормальная моторика (1 – суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток – 14 мм рт. ст., норма до 28 мм рт. ст. для твердотельного катетера; 2 – суммарная сократимость дистального сегмента – 2315 мм рт. ст./см/с, норма 450–8000 мм рт. ст./см/с – нормальная перистальтика); b – неэффективная моторика (1 – суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток – 11 мм рт. ст., норма до 28 мм рт. ст. для твердотельного катетера; 2 – суммарная сократимость дистального сегмента – 247 мм рт. ст./см/с, норма 450–8000 мм рт. ст./см/с – ослабленная перистальтика).



Примечание. ВПС – верхний пищеводный сфинктер.

У пациентов с ФИ и ГП неэффективная моторика наблюдается очень редко, тогда как у пациентов с ГЭРБ данное расстройство встречается чаще, и распространенность становится более высокой по мере усугубления формы ГЭРБ – от НЭРБ к ЭЭ и ПБ [54].

**Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».**

Важным аспектом взаимосвязи ГЭРБ и функциональных расстройств является перекрест этих состояний [55–58]. В исследовании J. Abdallah и соавт. показано, что перекрест доказанной ГЭРБ с ФИ и ГП отмечался в 62,5 и 12% случаев соответственно [59].

Несмотря на то что эксперты Римского консенсуса объединяют ГП и ФИ в группу функциональных расстройств пищевода, продолжают активные исследования с целью более точной их дифференциации. E. Savarino и соавт. [60]

отмечают, что микроскопический эзофагит гораздо чаще развивается у пациентов с ГП, чем у пациентов с ФИ. Известно, что СНБИ сильно коррелирует с серьезностью микроскопического повреждения слизистой оболочки. Так, у пациентов с ГП отмечается значительно более низкие его значения, чем у пациентов с ФИ, у которых вместо этого уровни исходного импеданса аналогичны таковым у здоровых добровольцев [61, 62]. Кроме того, у пациентов с ФИ не обнаружены какие-либо гистопатологические изменения ни при электронной, ни при световой микроскопии биоптатов пищевода [63].

## Заключение

Таким образом, появление большого количества обновленных научных данных по изучению патофизиологии и диагностики рефлюксной болезни подтверждает необходимость разделения популяции пациентов с изжогой на подгруппы (фенотипы), что имеет важное клиническое значение, так как обуславливает терапевтические подходы к таким пациентам.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Drossman DA Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
- Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Zheng Z, Shang Y, Wang N, et al. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(15):4154-64. DOI:10.7150/ijbs.65066
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20-30 [Isakov VA, Morozov SV, Stavradi ES, et al. Analiz rasprostranennosti izzhogi: natsional'noe epidemiologicheskoe issledovanie vrozlogo gorodskogo naseleniia (ARIADNA). *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2008;1:20-30 (in Russian)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Ribolsi M, Giordano A, Guarino MPL, et al. New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):761-9. DOI:10.1080/17474124.2019.1645596
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2685-93. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02119.x
- Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1053-61. DOI:10.1038/ajg.2009.670
- Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, et al. Long-term vonoprazan therapy is effective for controlling symptomatic proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Biomed Res*. 2021;14(3):32. DOI:10.3892/br.2021.1408
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80. DOI:10.1136/gut.45.2.172
- Dent J, Becher A, Sung J, et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):863-73.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2012.02.028
- Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion*. 2009;80(2):74-88. DOI:10.1159/000219365
- Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, et al. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):513-21. DOI:10.1111/nmo.12745
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314722
- Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):495-503. DOI:10.5056/jnm17097
- Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286-93. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.034
- Clouse RE, Richter JE, Heading RC, et al. Functional esophageal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2(Suppl. 2):ii31-6. DOI:10.1136/gut.45.2008.ii31
- Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1314-26. DOI:10.1016/j.cgh.2020.03.057
- Quigley EM. Non-erosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease: insights into pathophysiology and clinical presentation. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(4):186-90. DOI:10.1111/j.1443-9573.2006.00266.x
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Esophageal reflux hypersensitivity: Non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1413-20. DOI:10.1016/j.dld.2020.10.003
- Xu C, Niu X. Progress on the Mechanism of Visceral Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;2022:4785077. DOI:10.1155/2022/4785077
- Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1776-84. DOI:10.1053/j.gastro.2009.07.055
- Kondo T, Oshima T, Tomita T, et al. Prostaglandin E(2) mediates acid-induced heartburn in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(6):G568-73. DOI:10.1152/ajpgi.00276.2012
- Sei H, Oshima T, Shan J, et al. Esophageal Epithelial-Derived IL-33 Is Upregulated in Patients with Heartburn. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154234. DOI:10.1371/journal.pone.0154234
- Shan J, Oshima T, Fukui H, et al. Acidic deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid induce interleukin-8 production through p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase A in a squamous epithelial model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):823-8. DOI:10.1111/jgh.12139
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)].
- Kondo T, Miwa H. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Heartburn. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(7):571-8. DOI:10.1097/MCG.0000000000000885
- Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders – no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):603-10. DOI:10.1111/nmo.12339
- Siwicz RM, Babaei A, Kern M, et al. Esophageal acid stimulation alters insular cortex functional connectivity in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):201-11. DOI:10.1111/nmo.12464
- Wang P, Du C, Chen FX, et al. BDNF contributes to IBS-like colonic hypersensitivity via activating the enteroglia-nerve unit. *Sci Rep*. 2016;6:20320. DOI:10.1038/srep20320
- Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155-68. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309151
- Xu X, Li Z, Zou D, et al. High expression of calcitonin gene-related peptide and substance P in esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(1):53-60. DOI:10.1007/s10620-012-2308-z
- Wulamu W, Yisireyili M, Aili A, et al. Chronic stress augments esophageal inflammation, and alters the expression of transient receptor potential vanilloid 1 and protease-activated receptor 2 in a murine model. *Mol Med Rep*. 2019;19(6):5386-96. DOI:10.3892/mmr.2019.10192
- Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674-83. DOI:10.1136/gut.2007.127886



35. Silva RO, Bingana RD, Sales TMAL, et al. 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
36. Holzer P. Acid-sensing ion channels in gastrointestinal function. *Neuropharmacology*. 2015;94:72-9. DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.12.009
37. Yan J, Edelmayer RM, Wei X, et al. Dural afferents express acid-sensing ion channels: a role for decreased meningeal pH in migraine headache. *Pain*. 2011;152(1):106-113. DOI:10.1016/j.pain.2010.09.036
38. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, et al. Association Between Anxiety and Depression and Gastroesophageal Reflux Disease: Results From a Large Cross-sectional Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):593-602. DOI:10.5056/jnm18069
39. Chen X, Li P, Wang F, et al. Psychological Results of 438 Patients with persisting Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms by Symptom Checklist 90-Revised Questionnaire. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(2):117-21. DOI:10.5005/jp-journals-10018-1230
40. Rengarajan A, Pomarat M, Zerbib F, et al. Overlap of functional heartburn and reflux hypersensitivity with proven gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14056. DOI:10.1111/nmo.14056
41. Broers C, Melchior C, Van Oudenhove L, et al. The effect of intravenous corticotropin-releasing hormone administration on esophageal sensitivity and motility in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(5):G526-34. DOI:10.1152/ajpgi.00437.2016
42. Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, et al. Intravenous Corticotropin-releasing Hormone Administration Increases Esophageal Electrical Sensitivity in Healthy Individuals. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(4):526-32. DOI:10.5056/jnm17067
43. Broers C, Geeraerts A, Boecxstaens V, et al. The role of serotonin in the control of esophageal sensitivity assessed by multimodal stimulation in health. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(3):e14057. DOI:10.1111/nmo.14057
44. Pourhamzeh M, Moravej FG, Arabi M, et al. The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(6):1671-92. DOI:10.1007/s10571-021-01064-9
45. Lei WY, Chang WC, Wong MW, et al. Sleep Disturbance and Its Association with Gastrointestinal Symptoms/Diseases and Psychological Comorbidity. *Digestion*. 2019;99(3):205-12. DOI:10.1159/000490941
46. Xu J, Gao H, Zhang L, et al. Melatonin alleviates cognition impairment by antagonizing brain insulin resistance in aged rats fed a high-fat diet. *J Pineal Res*. 2019;67(2):e12584. DOI:10.1111/jpi.12584
47. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-94. DOI:10.1016/j.bbi.2015.03.016
48. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96. DOI:10.1038/mp.2016.44
49. D'Souza SM, Houston K, Keenan L, et al. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2054-72. DOI:10.3748/wjg.v27.i18.2054
50. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185-91. DOI:10.1136/gut.2008.175810
51. Kushnir VM, Sathyamurthy A, Drapekin J, et al. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1080-7. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05066.x
52. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76-83 [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):76-83 (in Russian)].
53. Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Маев И.В. Изжога у больных без эзофагита: дифференциальная диагностика. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):74-9 [Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, Ovsepyan MA, Maev IV. Heartburn in patients without esophagitis. Differential diagnosis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;158(10):74-9 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-74-79
54. Savarino E, Gernigani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:476-86. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x
55. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;5:17-22 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN. Klinicheskoe znachenie sindroma "perekresta" funktsional'noi dispepsii i gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013;5:17-22 (in Russian)].
56. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013;4:38-45 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, et al. Funktsional'nai dispepsia: sovremennoe sostoianie problemy. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2013;4:38-45 (in Russian)].
57. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2012;4:18-22 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Podkhody k individualizatsii lechenia gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Effektivnaia farmakoterapiia. Gastroenterologiya*. 2012;4:18-22 (in Russian)].
58. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский совет*. 2012;9:13-20 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA. Differentiated treatment of functional dyspepsia syndrome. *Meditsinskii sovet*. 2012;9:13-20 (in Russian)].
59. Abdallah J, George N, Yamasaki T, et al. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1073-80.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2018.06.018
60. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2013;48(4):473-82. DOI:10.1007/s00535-012-0672-2
61. Kandulski A, Weigt J, Caro C, et al. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1075-81. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.033
62. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):444-51. DOI:10.1007/s00535-016-1226-9
63. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):767-76. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU