

## Значение функциональных методов исследования в определении причины неэффективности антисекреторной терапии у пациентки с изжогой: клиническое наблюдение

**Е.В. Баркалова**, ORCID: 0000-0001-5882-9397, maslovaalena@mail.ru

**Д.Н. Андреев** ✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

**М.А. Овсеян**, ORCID: 0000-0003-4511-6704, solnvwshko\_@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Резюме

Одним из основных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является изжога, для купирования которой традиционно назначаются ингибиторы протонной помпы. Однако нередки случаи изжоги, рефрактерной к антисекреторной терапии, когда не наблюдается полного купирования симптома или лишь частичный клинический эффект. Причиной неудовлетворительного ответа может являться в т. ч. функциональный генез изжоги. Целью представленного клинического наблюдения является продемонстрировать гетерогенность пациентов с изжогой, роль функциональных методов исследования в дифференциальной диагностике различных состояний, которым сопутствует данный симптом. Пациентка 42 лет поступила с целью дополнительного клинического обследования в связи с жалобами на рефрактерную к антисекреторной терапии изжогу, включившего манометрию пищевода высокого разрешения, суточную рН-импедансометрию. При манометрической оценке структуры и функции нижнего пищевого сфинктера, а также сократительной способности грудного отдела пищевода нарушений выявлено не было. Данные суточной рН-импедансометрии продемонстрировали отсутствие патологического рефлюкса и связи активной симптоматики с эпизодами заброса желудочного содержимого в пищевод, что определило функциональный характер изжоги и объяснило неэффективность лечения ингибиторами протонной помпы. Таким образом, изжога может носить функциональный характер и значительно снижать качество жизни пациентов. Функциональная изжога требует отличной от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тактики ведения, в основе чего лежит адекватная дифференциальная диагностика, включающая функциональные методы исследования, такие как манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия, позволяющие исключить другие состояния, сопровождающиеся сходной симптоматикой.

**Ключевые слова:** функциональная изжога, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия, рефлюкс, изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

**Для цитирования:** Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Овсеян М.А. Значение функциональных методов исследования в определении причины неэффективности антисекреторной терапии у пациентки с изжогой: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(5):46–53. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-46-53.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The importance of functional diagnostics in determining the cause of antisecretory therapy inefficiency in a patient with heartburn: clinical observation

**Elena V. Barkalova**, ORCID: 0000-0001-5882-9397, maslovaalena@mail.ru

**Dmitry N. Andreev** ✉, ORCID: 0000-0002-4007-7112, dna-mit8@mail.ru

**Mariia A. Ovsepiyan**, ORCID: 0000-0003-4511-6704, solnvwshko\_@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

### Abstract

One of the main symptoms of gastroesophageal reflux disease is heartburn, for the relief of which proton pump inhibitors are traditionally prescribed. However, there are frequent cases of heartburn, refractory to antisecretory therapy, when there is no complete relief of the symptom or only a partial clinical effect. The reason for an unsatisfactory response may be the functional genesis of heartburn. The purpose of the presented clinical observation is to demonstrate the heterogeneity of patients with heartburn, the role of functional research methods in the differential diagnosis of various conditions that accompany this symptom. A 42-year-old patient was admitted for an additional clinical examination with complaints of heartburn refractory to antisecretory therapy, which included high-resolution esophageal manometry, 24-hours pH-impedance. The manometric assessment of the structure and function of the lower esophageal sphincter, as well as the contractility of the thoracic esophagus, revealed

no violations. The data of 24-hours pH-impedance demonstrated the absence of pathological reflux and the association of active symptoms with refluxes, which determined the functional nature of heartburn and explained the ineffectiveness of treatment with proton pump inhibitors. Heartburn can be functional in nature and significantly reduce the quality of life of patients. Functional heartburn requires different management tactics from gastroesophageal reflux disease, which is based on an adequate differential diagnosis, including functional research methods such as high-resolution esophageal manometry and 24-hours pH-impedance measurement, which allow to exclude other conditions accompanied by similar symptoms.

**Keywords:** functional heartburn, high-resolution esophageal manometry, 24-hours pH-impedance, reflux, heartburn, gastroesophageal reflux disease

**For citation:** Barkalova E.V., Andreev D.N., Ovsepian M.A. The importance of functional diagnostics in determining the cause of antisecretory therapy inefficiency in a patient with heartburn: clinical observation. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):46–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-46-53.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее часто фиксируемых диагнозов в клинической практике гастроэнтеролога. Типичный симптомокомплекс ГЭРБ представлен в первую очередь изжогой, являющейся часто основным симптомом заболевания, значительно снижающим качество жизни пациентов и их работоспособность. Хорошо известно, что основой консервативной терапии пациентов с ГЭРБ, согласно как международным, так и отечественным рекомендациям, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1, 2]. Но далеко не всегда кислотосупрессивная терапия влечет за собой купирование изжоги. Это может быть обусловлено целым рядом факторов [3], в т. ч. и клинически схожими с ГЭРБ состояниями, такими, как функциональная изжога (ФИ) и гиперсенситивный пищевод (ГП), в основе которых лежат иные патогенетические механизмы [4].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К. 42 лет в апреле 2019 г. была направлена в клинику гастроэнтерологом поликлинического звена с диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма, рефрактерное течение» с целью дополнительного обследования для уточнения диагноза и выбора дальнейшей лечебной тактики. Пациентка предъявляла жалобы на ежедневные эпизоды изжоги, а также чувство кислого во рту даже на фоне антисекреторной терапии двойными дозами ИПП.

*Anamnesis morbi:* вышеуказанные симптомы пациентка отмечала в течение 10 лет. Обследовалась амбулаторно в объеме ежегодной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). По заключениям многочисленных протоколов исследования (в т. ч. последнего от марта 2019 г.), данных за повреждение слизистой оболочки пищевода получено не было. Также в марте 2019 г. было выполнено рентгенографическое исследование с пассажем бариевой взвеси, по результатам которого был выявлен дивертикул свода желудка. В течение последних 10 лет пациентка принимала курсы в различных комбинациях антацидных препаратов, прокинетики, ИПП различных поколений в стандартной и двойной дозировке, на фоне чего отмечала

временный положительный эффект с частичным купированием изжоги и с последующим ее возвращением к исходной частоте и интенсивности.

*Anamnesis vitae:* социальный статус: пациентка в течение 17 лет работает бухгалтером, профессиональной деятельностью недовольна, семьи не имеет. Психологический статус: пациентка тревожна, эмоционально лабильна, фиксирована на ощущениях.

В ходе настоящего обследования пациентке были выполнены манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия.

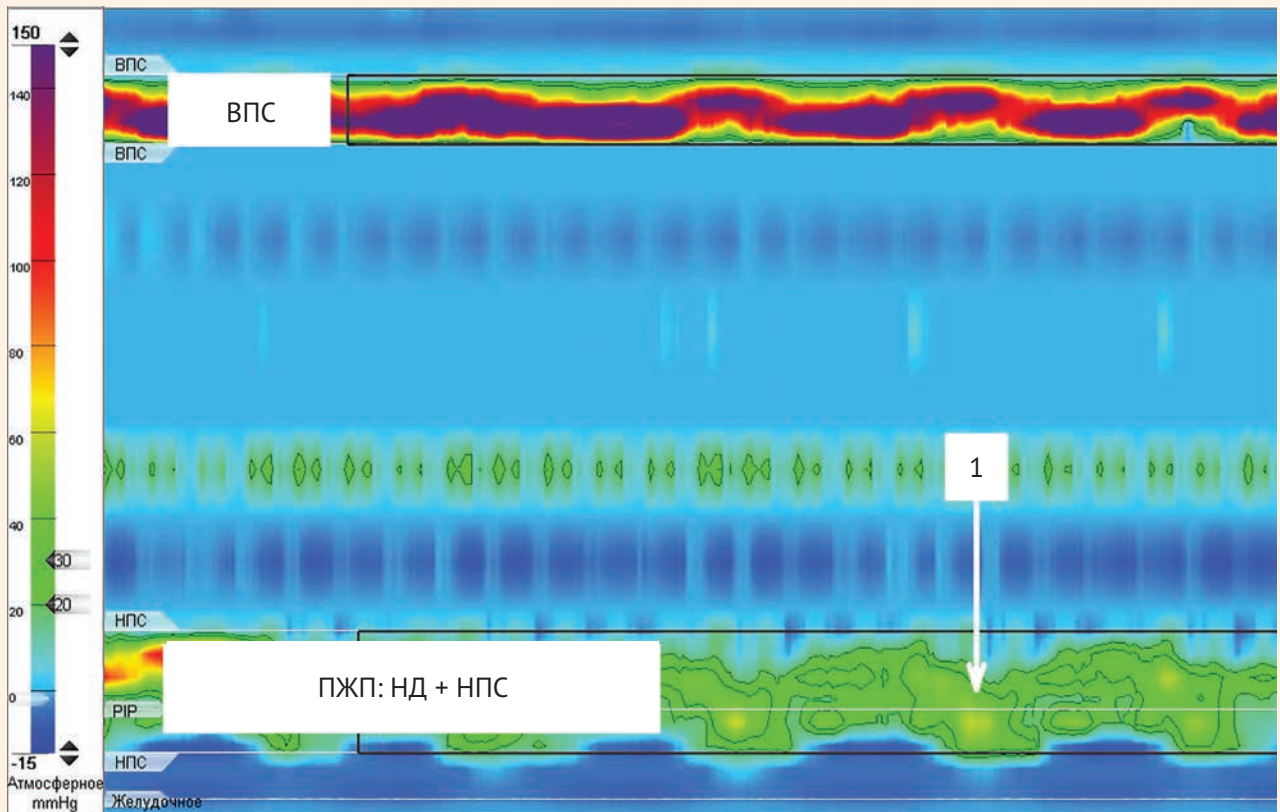
Манометрия пищевода высокого разрешения выполнялась по стандартной методике с 10 глотками воды по 5 мл в положении лежа на спине (36-канальный твердотельный катетер, MMS, Нидерланды). Оценивались структура и функция пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), двигательная функция грудного отдела пищевода в соответствии с Чикагской классификацией [5, 6]. Данных за снижения тонуса ПЖП, а также наличие признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) получено не было (*рис. 1*).

При оценке сократительной функции грудного отдела пищевода, согласно Чикагской классификации v3.0, были выявлены признаки нормальной моторики, когда в 100% глотков определяется нормальная по форме и интенсивности перистальтика (*рис. 2*) [5, 6].

Суточная рН-импедансометрия выполнялась после 7-дневной отмены ИПП. Согласно Лионскому консенсусу, при наличии симптоматики ГЭРБ, но при отсутствии ее достоверных эндоскопических признаков исследование должно быть выполнено без ИПП (*рис. 3*) [2].

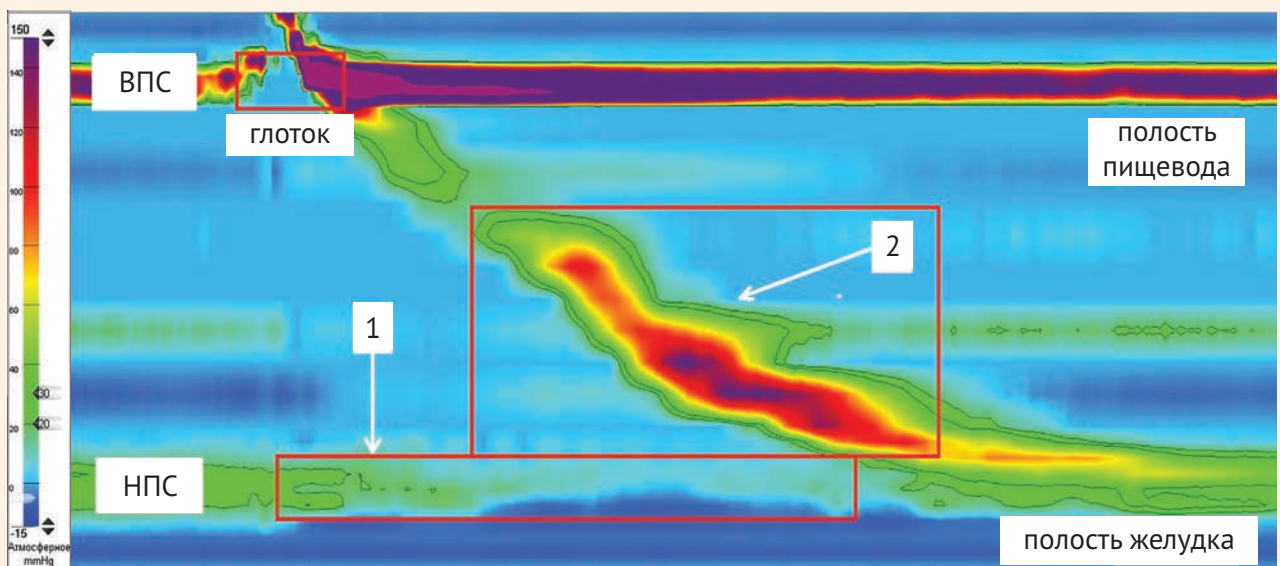
Оценивались такие показатели, как процент времени за сутки с рН < 4 в пищеводе, который составил 0,5%; количество кислых рефлюксов – 2 за сутки; количество слабокислых рефлюксов – 23 за сутки. Согласно Лионскому консенсусу, процент времени за сутки с рН < 4 в пищеводе считается нормальным при значении < 4% [2]. Таким образом, патологические рефлюксы у пациентки выявлены не были. Также анализировалась связь изжоги с рефлюксами на основании таких параметров, как индекс симптома (Symptom index, SI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (Symptom Association Probability, SAP). В ходе суточного исследования пациентка отметила 18 эпизодов изжоги, ни один

● **Рисунок 1.** Манометрия пищевода высокого разрешения. Пищеводно-желудочный переход. Пациентка К., 42 года  
 ● **Figure 1.** High-resolution esophageal manometry. Esophageal-gastric junction. Patient K., 42 years old



ВПС – верхний пищеводный сфинктер; НПС – нижний пищеводный сфинктер; ПЖП – пищеводно-желудочный переход; НД – ножки диафрагмы  
 ПЖП: представлен единой зоной давления, создаваемой НД и НПС (отсутствие ГПОД);  
 1 – давление покоя ПЖП – 44 мм рт.ст. (норма 10–45 мм рт.ст.)  
 Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

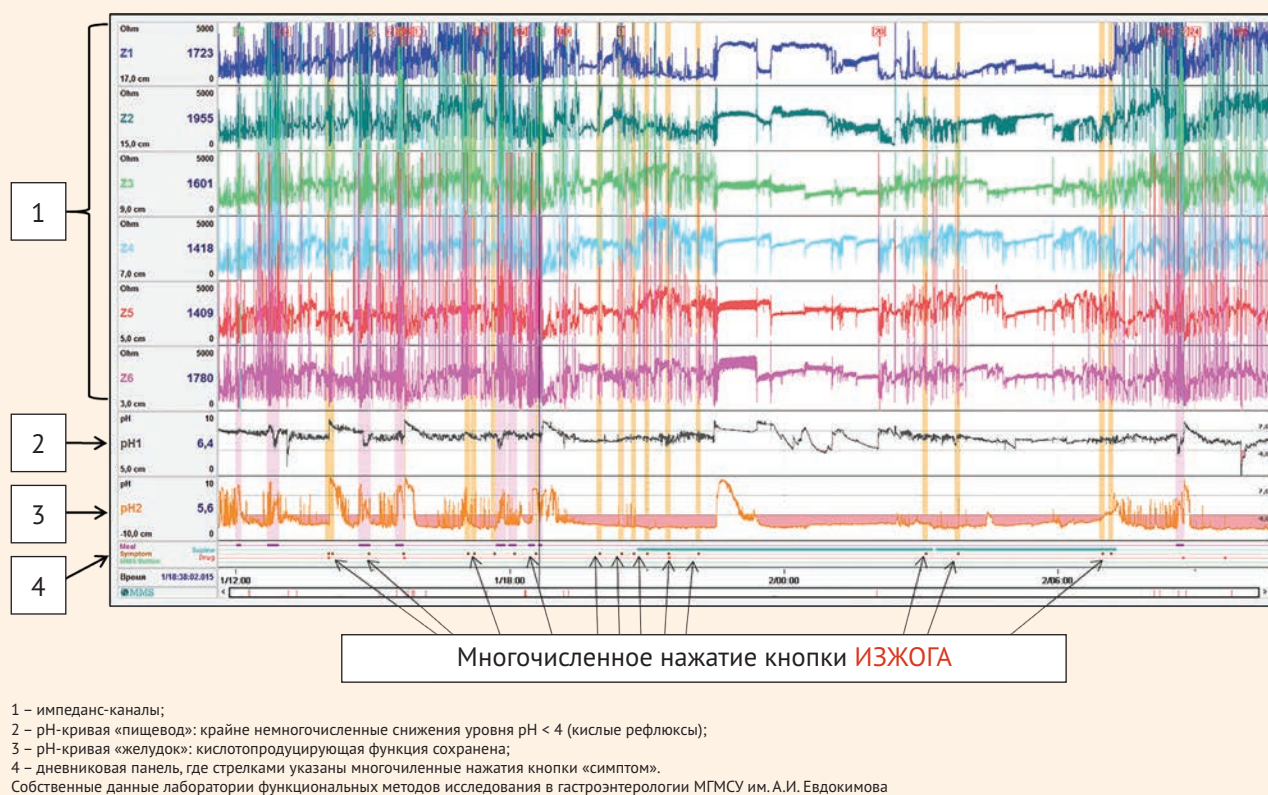
● **Рисунок 2.** Манометрия пищевода высокого разрешения. Нормальная моторика. Пациентка К., 42 года  
 ● **Figure 2.** High-resolution esophageal manometry. Normal motility. Patient K., 42 years old



ВПС – верхний пищеводный сфинктер; НПС – нижний пищеводный сфинктер  
 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 – 2 096 мм рт.ст. \* см \* с (норма 450–8 000 мм рт.ст. \* см \* с) – нормальная перистальтика  
 Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова



- **Рисунок 3.** Общий вид суточной рН-импедансометрии (без ИПП). Пациентка К., 42 года
- **Figure 3.** General view of the 24-hours pH-impedance (off PPIs). Patient K., 42 years old



из которых с рефлюксами не совпал – SI и SAP были отрицательными, что свидетельствовало об отсутствии связи между симптомами и рефлюксами (рис. 4). Таким образом, диагноз «ГЭРБ» был исключен и подтвержден функциональный характер изжоги.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ФИ является одной из причин, почему пациенты могут не чувствовать облегчения состояния на фоне приема ИПП. Распространенность ФИ трудно определить точно, но у 21–39% пациентов с изжогой, не ответивших на терапию ИПП, после более детального обследования устанавливается данный диагноз [7]. В случае ФИ чувство жжения за грудиной не имеет рефлюксную природу. Однако часто таких пациентов ошибочно относят к страдающим ГЭРБ, назначая им в т. ч. двойные дозы ИПП или даже рекомендуя антирефлюксное хирургическое лечение, которое оказывается в лучшем случае неэффективным. Именно поэтому важно уметь дифференцировать ФИ для выбора правильной тактики ведения этих пациентов.

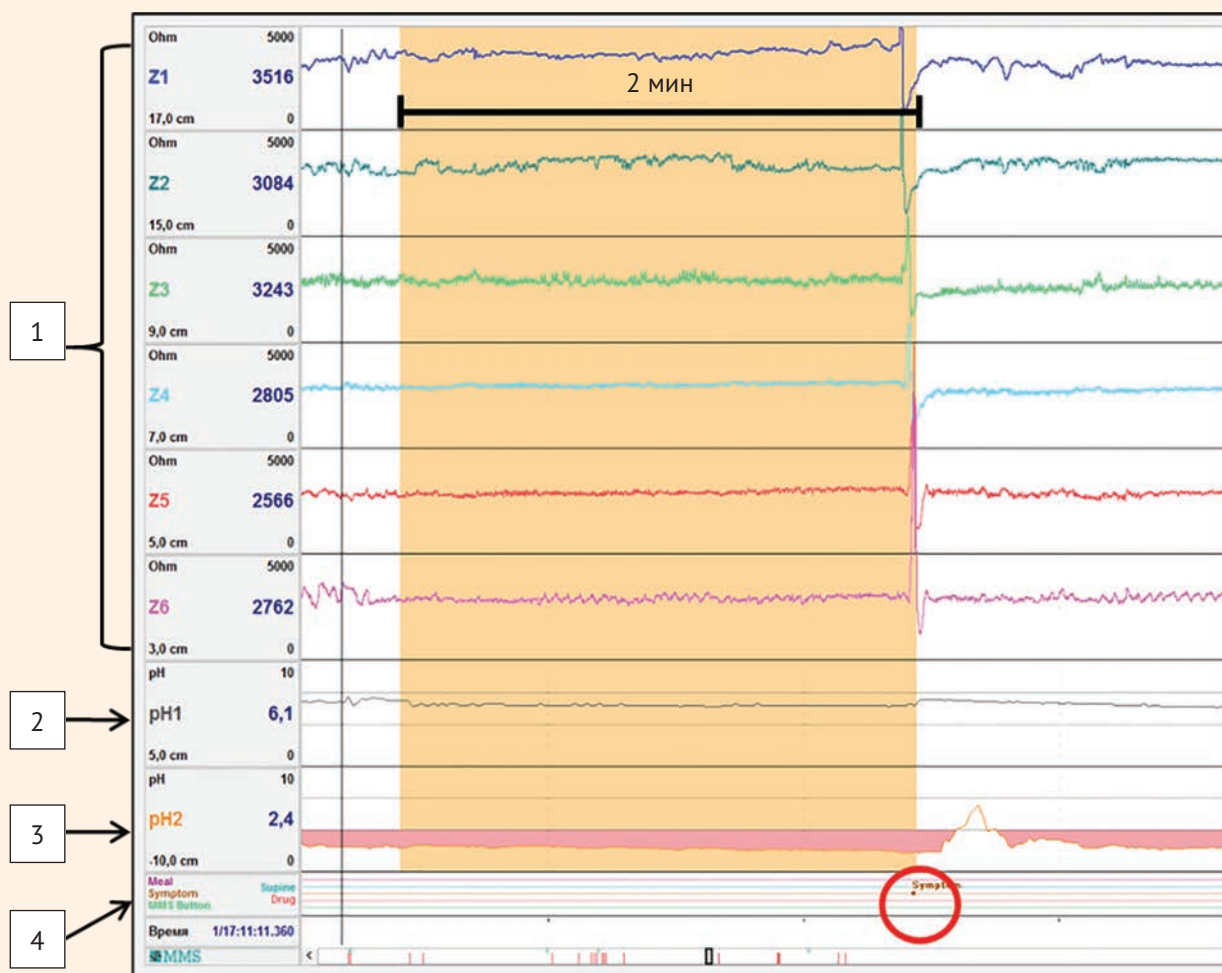
Римские критерии IV определяют ФИ как загрудинное жжение или боль, которые рефрактерны к стандартной антисекреторной терапии при условии отсутствия ГЭРБ, гистопатологических изменений слизистой пищевода, двигательных или структурных нарушений пищевода [8]. В основе развития ФИ лежит механизм висцеральной гиперчувствительности.

ФИ значительно чаще встречается у женщин среднего возраста и имеет перекрест с другими функциональными расстройствами, такими как функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника. Кроме того, отмечается коморбидность ФИ с психологическими расстройствами [7].

Поэтому актуальным становится вопрос дифференциальной диагностики ФИ, ГЭРБ, а именно неэрозивной ее формы, и ГП, составляющих основной спектр состояний, которым сопутствует изжога. С этой целью применяются современные функциональные методы исследования: манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия. Так, в исследовании E. Savarino et al. было продемонстрировано, что из 329 пациентов с предполагаемой по клиническим и эндоскопическим данным неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), согласно данным суточной рН-импедансометрии, 36% пациентов были выделены в группу с ГП, 24% – в группу с ФИ и лишь у 40% пациентов была убедительно диагностирована НЭРБ [9].

Таким образом, если у пациента с изжогой эндоскопически отсутствуют изменения слизистой пищевода, такие как эзофагит класса C/D по Лос-анджелесской классификации, пищевод Баррета, пептическая стриктура, эозинофильный эзофагит и др., или выявлены неубедительные признаки ГЭРБ в виде эзофагита класса A/B по Лос-анджелесской классификации, показано дополнительное обследование [2].

● **Рисунок 4.** Фрагмент суточной рН-импедансометрии (без ИПП). Пациентка К., 42 года  
 ● **Figure 4.** Fragment of the 24-hours pH-impedance (off PPIs). Patient K., 42 years old



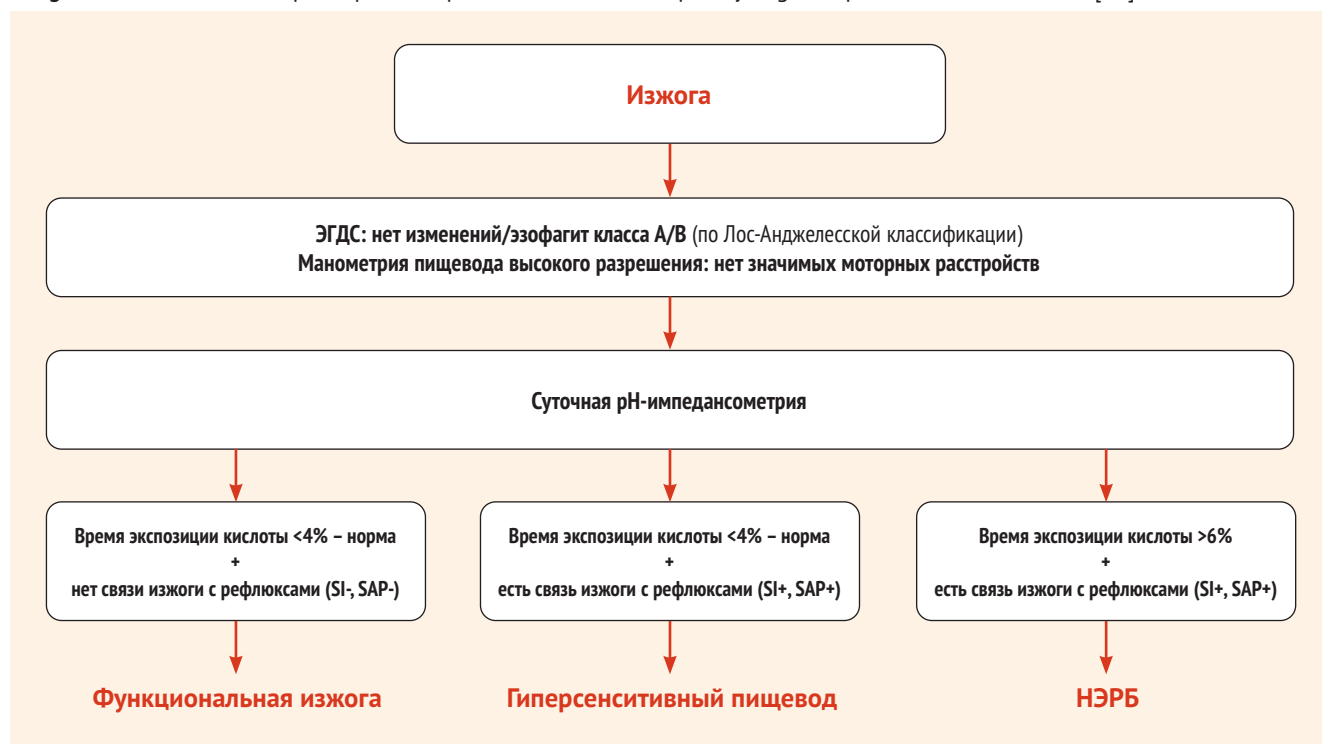
1 – импеданс-каналы;  
 2 – рН-кривая «пищевод»: рН = 6,1;  
 3 – рН-кривая «желудок»: кислотопродуцирующая функция сохранена;  
 4 – дневниковая панель, где красный круг обозначает нажатие кнопки «симптом»  
 Собственные данные лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Манометрия пищевода высокого разрешения** в данном случае необходима для исключения значимых моторных расстройств пищевода, которые могут сопровождаться изжогой: ахалазии кардии, обструкции ПЖП, отсутствия сократимости, дистального эзофагоспазма и гиперконтрактивного пищевода.

**Суточная рН-импедансометрия** – это комбинация классической рН-метрии, фиксирующей кислые рефлюксы по эпизодам рН < 4, и импеданс-мониторинга, позволяющего выявлять рефлюксы по физическим свойствам (жидкие, газовые, смешанные) вне зависимости от рН (в т. ч. при рН > 4). Одним из основных дифференциальных показателей патологического рефлюкса является процент времени за сутки с рН < 4 в пищеводе или время экспозиции кислоты (%). Согласно Лионскому консенсусу, данный параметр считается достоверно нормальным при значении < 4% и достоверно свидетельствует о наличии патологического рефлюкса при значении > 6% [2]. Крайне важным достоинством метода является возможность оценки связи симптомов пациен-

та 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 < 50%. SAP – это характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Считается, что связь между рефлюксами и симптомами установлена, если SAP ≥ 95% [2]. Главным образом на основании указанных параметров производится дифференциальная диагностика ФИ, НЭРБ и ГП. Так, ФИ может быть достоверно диагностирована, если время экспозиции кислоты в норме (<4%), а SI и SAP отрицательные. При гиперчувствительном пищеводе время экспозиции кислоты также в норме (<4%), но SI и SAP положительны. При повышенном времени экспозиции кислоты > 6% и положительных SI и SAP можно убедительно говорить о НЭРБ (рис. 5) [10].

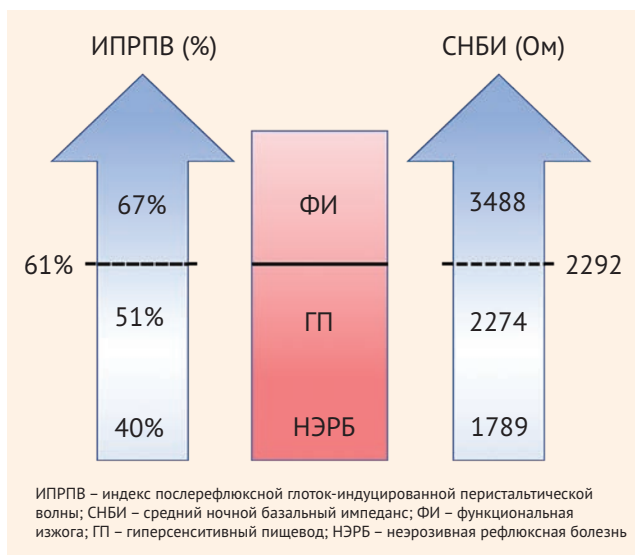
- **Рисунок 5.** Классификация параметров рН-импедансометрии у пациентов с изжогой без эндоскопических изменений [10]
- **Figure 5.** Classification of pH impedance parameters in endoscopically negative patients with heartburn [10]



В случаях, когда процент времени за сутки с  $pH < 4$  в пищеводе попадает в зону «серых» значений (4–6%) или имеется расхождение между  $SI$  и  $SAP$ , можно ориентироваться на дополнительные показатели: средний ночной базальный импеданс (СНБИ), измеряемый с помощью рН-импеданс-датчиков, и индекс пострефлюксной перистальтической волны, индуцированной глотанием (ИПРПВ). В ряде исследований показано, что низкие значения СНБИ ( $< 2\ 292$  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 [11–13]. ИПРПВ – это доля эпизодов рефлюкса с последующим глотанием. Нормальный ИПРПВ ( $> 0,61$ ) также может помочь отличить пациентов с функциональной изжогой от пациентов с ГЭРБ, у которых он часто снижен (рис. 6) [14].

Хотя ФИ не представляет собой расстройство с соматической угрозой, влияние на качество жизни пациента может быть весьма существенным. Поэтому терапия должна быть направлена на снижение частоты и интенсивности изжоги до полного ее купирования, а также на профилактику рецидивов симптоматики с целью улучшения качества жизни пациентов. И в данном случае должны быть использованы иные подходы, чем те, что лежат в основе лечения пациентов с ГЭРБ. То есть ИПП не играют терапевтической роли при ФИ, за исключением лишь тех случаев, когда доказан ее перекрест с ГЭРБ [15]. Кроме того, существуют данные, что среди антисекреторных препаратов блокаторы  $H_2$ -рецепторов могут выступать как модуляторы боли и оказывать тем

- **Рисунок 6.** Средние значения ИПРПВ и СНБИ для пациентов с изжогой и без эндоскопических изменений [14]
- **Figure 6.** Average values of PSPW index and MNBI for different categories of patients with heartburn and negative endoscopy [14]



самым положительный эффект у пациентов с ФИ [16]. В лечении ФИ терапевтическим эффектом обладают нейромодуляторы, представленные трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, модуляторы серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина [7]. Из нефармакологических методов лечения пациентов с ФИ описано применение гипнотерапии. В небольшом исследовании M.E. Riehl et al.,

включавшем 9 пациентов с ФИ, было продемонстрировано значительное улучшение их самочувствия в отношении изжоги, снижение уровня тревожности и, как следствие, повышение качества жизни [17]. Антирефлюксная хирургия у пациентов с ФИ не имеет точек приложения, кроме случаев перекреста с ГЭРБ при наличии показаний к оперативному вмешательству [18–21]. Нормальные значения процента времени за сутки с pH < 4 в пищеводе являются фактором риска неблагоприятного исхода фундопликации [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изжога является одним из основных симптомов ГЭРБ, однако нередко может носить функциональный характер.

ФИ значительно снижает качество жизни пациентов и требует отличной от ГЭРБ тактики ведения. В основе эффективного лечения ФИ лежит адекватная дифференциальная диагностика пациентов с изжогой и неубедительными для ГЭРБ данными эндоскопии, особенно в условиях неэффективности эмпирической терапии ИПП. Помимо тщательного расспроса, сбора анамнестических данных, эндоскопического исследования, важно проведение функциональных исследований: манометрии пищевода высокого разрешения и суточной pH-импедансометрии, позволяющих исключить другие состояния, сопровождающиеся изжогой.



Поступила / Received 25.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2021

Принята в печать / Accepted 14.04.2021

## Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
- Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
- Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. International High Resolution Manometry Working Group. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160–174. doi: 10.1111/nmo.12477.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):93–100. doi: 10.26442/terarkh201890593-100.
- Fass R., Zerbib F., Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286–2295. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.
- Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
- Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malessi A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012;47(2):159–168. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Frazzoni M., Piaggi P. et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1082–1088. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.035.
- De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A.J., Franchi R. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(1):28–35. doi: 10.1111/nmo.12221.
- Rengarajan A., Savarino E., Della Coletta M., Ghisa M., Patel A., Gyawali C.P. et al. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates with Symptom Outcome When Acid Exposure Time is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):589–595. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.044.
- Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
- Fass O.Z., Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders—a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(1):161–164. doi: 10.1007/s11938-019-00224-7.
- Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Zubaidi S., Proskin H.M., Miner P.B. Jr. et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(9):975–982. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
- Riehl M.E., Pandolfino J.E., Palsson O.S., Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus*. 2016;29(5):490–496. doi: 10.1111/dote.12353.
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсянян М.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Возможности pH-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83. doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
- Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсянян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И. Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):4–11. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
- Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(8):5–8. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.

## References

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Yadlapati R., DeLay K. Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(1):15–27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.
- Spechler S.J. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30(2):343–359. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.003.
- Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P., Roman S., Smout A.J., Pandolfino J.E. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. International High Resolution Manometry Working



- Group. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160–174. doi: 10.1111/nmo.12477.
6. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Kucheryavyy Y.A., Barkalova E.V. et al. High resolution manometry and new classification of esophageal motility disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapevticheskiy Arkhiv.* 2018;90(5):93–100. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890593-100.
  7. Fass R., Zerbib F., Gyawali C.P. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2286–2293. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.034.
  8. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
  9. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159–168. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0.
  10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
  11. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Tutuian R., Frazzoni M., Piaggi P. et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(6):1082–1088. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.035.
  12. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A.J., Franchi R. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):28–35. doi: 10.1111/nmo.12221.
  13. Rengarajan A., Savarino E., Della Coletta M., Ghisa M., Patel A., Gyawali C.P. et al. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates with Symptom Outcome When Acid Exposure Time is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(3):589–595. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.044.
  14. Frazzoni L., Frazzoni M., de Bortoli N., Tolone S., Martinucci I., Fuccio L. et al. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(1):1–7. doi: 10.20524/aog.2017.0199.
  15. Fass O.Z., Fass R. Overlap Between GERD and Functional Esophageal Disorders—a Pivotal Mechanism for Treatment Failure. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):161–164. doi: 10.1007/s11938-019-00224-7.
  16. Rodriguez-Stanley S., Ciociola A.A., Zubaidi S., Proskin H.M., Miner P.B. Jr. et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(9):975–982. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
  17. Riehl M.E., Pandolfino J.E., Palsson O.S., Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus.* 2016;29(5):490–496. doi: 10.1111/dote.12353.
  18. Maev I.V., Barkalova E.V., Ovsepyan M.A., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017;89(2):76–83. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
  19. Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaeva P.R., Shaburov R.I. Patterns of esophageal acidification and impairment of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):96–105. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1211.
  20. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Shaburov R.I. Current advances in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a focus on esophageal protection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(8):4–11. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000387.
  21. Maev I.V., Gulenchenko Yu.S., Andreev D.N., Kazulin A.N., Dicheva D.T. Duodenogastroesophageal reflux: clinical significance and approaches to therapy. *Consilium Medicum.* 2014;16(8):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7724>.

#### Информация об авторах:

**Баркалова Елена Вячеславовна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; maslovaalena@mail.ru

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

**Овсепян Мария Александровна**, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; solnwhsko\_@mail.ru

#### Information about the authors:

**Elena V. Barkalova**, Teaching Associate of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; maslovaalena@mail.ru

**Dmitry N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Research Associate of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

**Mariia A. Ovsepyan**, Research Technician of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Research Associate of Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; solnwhsko\_@mail.ru