

## Сучасна діагностика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: реальні досягнення та перспективи

М. Б. Щербиніна<sup>A,C-F</sup>, Т. М. Шевченко<sup>D-F</sup>, В. М. Гладун<sup>A-D</sup>

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, шлунково-кишкова ендоскопія, рН-контроль стравоходу, манометрія високої роздільної здатності, акустична міографія.

**Патологія.** – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 396–404

**DOI:**  
10.14739/2310-1237.  
2018.3.151877

**E-mail:**  
scherbinina@ua.fm

За сучасними уявленнями, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) визначають як квазіендогенне захворювання. Визнано, що в основі захворювання є дискоординація моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту, передусім, езофагогастрального переходу як антирефлюксного бар'єра. Зменшення кліренсу стравоходу з часом призводить до зміни структури його слизової оболонки – стравоходу Барретта та раку. З цих позицій для адекватного лікування ГЕРХ необхідне її своєчасне виявлення. Важливе розуміння можливостей сучасних клініко-інструментальних методів діагностики ГЕРХ у повсякденній практиці гастроентерологів.

В огляді наведені висновки Американського та Ліонського консенсусів щодо ГЕРХ. Показано, що критерії визначення ГЕРХ є специфічними для кожного методу її діагностики, тому додаткове дослідження не завжди може підтвердити діагноз. Основними методами діагностики ГЕРХ є верхня ендоскопія, добова рН-імпедансометрія стравоходу. Остання є золотим стандартом оцінювання наявності гастроєзофагеальних рефлюксів. Для ухвалення рішення про антирефлюксну хірургію рекомендована манометрія з високою роздільною здатністю (МВРЗ).

За показниками МВРЗ нині визнані 3 анатомо-морфологічні типи езофагогастрального переходу. Наступні дослідження пов'язані з використанням тривимірної манометрії високої роздільної здатності (3D-МВРЗ). МВРЗ та 3D-МВРЗ стравоходу – високотехнологічні методи діагностики моторної функції стравоходу з обнадійливою перспективою. Ці додаткові дослідження можуть підвищити точність діагнозу ГЕРХ, проте консенсуси з ГЕРХ підтверджують наявні обмеження доступних досліджень стравоходу та пропонують шукати нові напрями в діагностиці та підходах до лікування. У цьому зв'язку цікавим є аналіз звукових сигналів м'язових волокон. При скороченні м'язів виникає локальний м'язовий звук, який можна зареєструвати неінвазивно. Отриманий звукозапис називають акустичною міографією. Сучасні підсилювачі та цифровий звукозапис дають змогу реєструвати м'язові звуки з достатньою частотою дискретизації. Це одне з перспективних започаткувань у цьому напрямі. В огляді наведені дані про можливості сучасних клініко-інструментальних методів діагностики ГЕРХ у повсякденній практиці гастроентерологів та обговорення низки перспективних аспектів цього питання.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочно-кишечная эндоскопия, рН-контроль пищевода, манометрия высокого разрешения, акустическая миография.

**Патология.** – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 396–404

## Современная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: реальные достижения и перспективы

М. Б. Щербинина, Т. Н. Шевченко, В. Н. Гладун

По современным представлениям, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) относят к квазіэндогенным заболеваниям. Признано, что в основе заболевания лежит дискоординация моторно-евакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, прежде всего, эзофагогастрального перехода как антирефлюксного барьера. Уменьшение клиренса пищевода со временем приводит к изменению структуры его слизистой оболочки в виде пищевода Барретта и рака. С этих позиций для адекватного лечения ГЭРБ необходимо ее своевременное выявление. Важно понимание возможностей современных клинико-инструментальных методов диагностики ГЭРБ в повседневной практике гастроэнтерологов.

В обзоре представлены выводы Американского и Лионского консенсусов по ГЭРБ. Показано, что критерии определения ГЭРБ специфические для каждого метода ее диагностики, поэтому дополнительное исследование не всегда может подтвердить диагноз. Основными методами диагностики ГЭРБ признаны верхняя эндоскопия, суточная рН-импедансометрия пищевода. Последняя – золотой стандарт оценки наличия гастроэзофагеального рефлюкса. Для принятия решения о антирефлюксной хирургии рекомендована манометрия с высоким разрешением (МВРЗ).

По показателям МВРЗ сегодня признаны 3 анатомо-морфологических типа эзофагогастрального перехода. Дальнейшие исследования связаны с использованием трехмерной манометрии высокого разрешения (3D-МВРЗ). МВРЗ и 3D-МВРЗ пищевода – високотехнологические методы диагностики моторной функции пищевода с обнадёживающей перспективой. Эти дополнительные исследования могут повысить точность диагноза ГЭРБ, однако консенсусы по ГЭРБ подтверждают существующие ограничения доступных исследований пищевода и предлагают искать новые направления в диагностике и подходах к лечению. В этой связи интересен анализ звуковых сигналов мышечных волокон. При сокращении мышц возникает локальный мышечный звук, который можно зарегистрировать неинвазивным способом. Полученную звукозапись называют акустической миографией (АМГ). Современные усилители и цифровая звукозапись позволяют регистрировать мышечные звуки с достаточной частотой дискретизации. Это одно из перспективных начинаний в этом направлении. В обзоре представлены данные о возможностях современных клинико-инструментальных методов диагностики ГЭРБ в повседневной практике гастроэнтерологов и обсуждение ряда перспективных начинаний в этом направлении.

## Modern diagnostics of gastroesophageal reflux disease: actual progress and prospects

M. B. Scherbynina, T. M. Shevchenko, V. M. Hladun

According to modern concepts, gastroesophageal reflux disease (GERD) is referred to quasi-endogenous diseases. It is recognized that the underlying cause of the disease is the discoordination of the motor and evacuation function of the upper digestive tract, primarily the oesophagogastric transition as an antireflux barrier. The decrease in clearance of the oesophagus with time leads to a change in the structure of its mucosa in the form of Barrett's oesophagus and cancer. From this perspective adequate treatment of GERD requires early detection. It is important to understand the possibilities of modern clinical and instrumental methods of diagnosing GERD in the everyday practice of gastroenterologists. The review presents the findings of the American and Lyon consensus about GERD. It is shown that the criteria for GERD determining are specific for each method of its diagnostics, so additional research may not always confirm the diagnosis. The main methods of diagnosing GERD are the upper endoscopy, the 24-hour pH-metry monitoring. The latter is the gold standard for assessing the presence of gastro-oesophageal reflux. To make a decision before invasive antireflux procedures and surgery, high-resolution manometry (HRM) is recommended. Further studies are related to the use of three-dimensional high-resolution manometry (3D-HRM). HRM and 3D-HRM of the esophagus are high-tech methods for diagnosing the oesophageal motor function, with an encouraging prospect. However, consensus on GERD confirmed there are no current limitations of available studies of the oesophagus and offer to look for new directions in diagnosis and treatment approaches. In this connection, it is interesting to analyze the sound signals of muscle fibers. The review presents data on the possibilities of modern clinical and instrumental methods for diagnosing GERD in the everyday practice of gastroenterologists and discussing a number of promising initiatives in this direction.

**Key words:**  
gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal, esophageal pH monitoring, high-resolution manometry, acoustic myography.

**Pathologia**  
2018; 15 (3), 396–404

Гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) представлено в жовтні 1997 р. на Генвальській конференції як «захворювання з розвитком характерних симптомів і/або запального ураження дистальної частини стравоходу внаслідок повторення закидання у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту» [7]. Дані про поширеність ГЕРХ мають чималі географічні відмінності: в Північній Америці – 18,1–27,8 %, Європі – 8,8–25,9 %, Східній Азії – 2,5–7,8 %, на Близькому Сході – 8,7–33,1 %, в Австралії – 11,6 %, Південній Америці – 23,0 % [9,28]. Але орієнтуючись навіть на найменші показники наведеного діапазону, очевидно, що ГЕРХ охоплює широкі верстви населення в усьому світі та, за прогнозами, кількість хворих може збільшуватися. Так, уже сьогодні витрати на діагностику та лікування захворювання (в основному шляхом застосування інгібіторів протонної помпи – ІПП) на території США оцінюються в 9–10 млрд US \$ за рік [19].

За сучасними уявленнями, ГЕРХ належить до квазіендогенних захворювань. Визнано, що в основі ГЕРХ є дискоординація моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту, передусім езофага-гастрального переходу (ЕГП) як антирефлюксного бар'єра [15]. Це забезпечує доступ агресивних субстанцій шлункового вмісту з домішкою вмісту дванадцятипалої кишки в стравохід. Патологічно висока частота рефлюксів супроводжується уповільненням відновлення рН дистальної частини стравоходу після кожного такого епізоду. Зменшення кліренсу стравоходу з часом призводить до зміни структури його слизової оболонки – до стравоходу Барретта. Під цим патологічним феноменом розуміють заміщення багатощарового плоского епітелію слизової оболонки дистальних відділів стравоходу метапластичним циліндричним епітелієм. Саме епітелій, змінений за типом кишкової метаплазії, несе ризик розвитку аденокарциноми дистального відділу стравоходу. За рік спостереження серед 200–400 цих пацієнтів виявляють один випадок раку. З цих позицій зрозуміла необхідність раннього та адекватного лікування ГЕРХ. Але тут виникає низка питань. Які критерії діагнозу цього захворювання? Результати яких методів дослідження є вірогідними для підтвердження клінічної думки? Які

з цих методів доцільно використовувати за окремими показаннями? Чи доступні вони повсюдно? Чи є новини щодо розвитку підвищення якості діагностичного процесу при ГЕРХ?

### Мета роботи

Визначення можливостей сучасних клініко-інструментальних методів діагностики ГЕРХ у повсякденній практиці гастроентерологів та обговорення низки перспективних започаткувань у цьому напрямі.

Типовими симптомами ГЕРХ є диспептичні скарги пацієнтів: печія і/або відрижка кислим [3]. Ці прояви захворювання досі вважають провідними для початку роздумів щодо наявності ГЕРХ. Так, на думку експертів Ліонського консенсусу [11], названі симптоми, особливо якщо їхня інтенсивність змінюється на тлі лікування, є суттєвою причиною для встановлення діагнозу ГЕРХ. Вважають, що значення динаміки симптомів у цьому випадку є більш вагомим, ніж позитивна реакція на терапію, що проводиться, при можливих асоціаціях з позастравохідними проявами (легеневими, кардіальними, орофарингеальними тощо). Відомо, що діагностична цінність оцінювання симптомів навіть серед досвідчених гастроентерологів має чутливість 70 % і специфічність 67 % порівняно з об'єктивними доказами ГЕРХ за результатами інших досліджень, наприклад, рН-метрії або ендоскопії стравоходу. Аналогічну оцінку в експертів отримали й опитувальники, що стосуються діагностики ГЕРХ, серед яких анкета RDQ та анкета GERDQ [11].

Отже, клінічна картина не має високої чутливості та специфічності для об'єктивізації ГЕРХ. Але на практиці діагностика цієї хвороби, що заснована на її типових симптомах, є прагматичною та схвалюється з позиції соціальних принципів. При типових і атипичних проявах (біль у грудях, хронічний кашель, ларингіт тощо) висновок про ГЕРХ підтверджується позитивним результатом тесту з одним із препаратів групи ІПП [13]. Втім позитивний ІПП-тест не прирівнюється до діагнозу. Серед пацієнтів із печією як діагностичний ІПП-тест має чутливість 71 % і специфічність тільки

44 % порівняно з даними рН-метрії або ендоскопії стравоходу. При атипій ГЕРХ показники відповіді на ІПП набагато нижчі, ніж при печії, що зменшує можливості цього підходу до діагностики. На тлі застосування ІПП у середньому 69 % пацієнтів з езофагітом, 49 % пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ) і 35 % пацієнтів із нормальною ендоскопією вказують на полегшення симптомів, що зумовлено зміною кислотоутворення. Отже, основним обмеженням щодо застосування ІПП-тесту є чимала варіативність відповіді. Відомо також про залежність результатів терапії від дозування препарату та тривалості тесту [5]. Однак, незважаючи на низьку специфічність і високий ефект плацебо, емпіричний підхід до лікування ІПП загалом прийнятний, оскільки є менш дорогим, ніж інструментальні дослідження стравоходу. Експерти наголошують, що це може призводити до гіпердіагностики ГЕРХ і зловживання ІПП.

Анамнестичні дані, опитування та позитивний результат антисекреторної терапії можуть бути недостатні для остаточного визнання ГЕРХ, але є корисними для визначення необхідності обстеження пацієнта надалі. Припущення про наявність ГЕРХ у разі відсутності відповіді на лікування ІПП потребує виконання верхньої ендоскопії. Це дослідження дає змогу підтвердити діагноз ГЕРХ та її ускладнень чи виявити альтернативне захворювання. Виявлення езофагіту класу С або D (тут і далі наведено градацію езофагітів згідно з Лос-Анджелеською класифікацією), стравоходу Барретта та/або стриктур стравоходу належать до доказів наявності ГЕРХ [25]. Ерозивний езофагіт діагностують у 30 % пацієнтів із печією за відсутності ефекту від лікування та в 10 % на тлі постійного приймання ІПП. У більшості таких пацієнтів фіксується слабкий ступінь езофагіту, зокрема клас А. Такі зміни слизової оболонки стравоходу вважають неспецифічними, вони наявні також у 5,0–7,5 % випадків із групи контролю в осіб, які не мають жодних проявів [16]. Виявлення під час ендоскопії езофагіту класу В дає підстави для початку медикаментозного лікування ГЕРХ. Однак під час планування будь-якого варіанта антирефлюксної хірургії необхідні додаткові докази ГЕРХ, що отримані за допомогою рН-метрії [10]. Щодо стравоходу Барретта, цей феномен спостерігають у 5–15 % пацієнтів із хронічним перебігом ГЕРХ [30], гістологічне підтвердження зафіксоване тільки в 50 % випадків. Отже, результати ендоскопічного дослідження стравоходу можуть бути клінічно важливими та специфічними для ГЕРХ, але мають низьку чутливість для бездоганної діагностики.

IV Римським консенсусом для виключення еозинофільного ураження під час ендоскопії стравоходу рекомендоване взяття біоптатів його слизової оболонки [8]. При позитивній рН-метрії біопсія може також мати значення в диференціальній діагностики ГЕРХ від гіперчутливості стравоходу, функціональної печії та протокового морфологічного контролю з реєстрацією особливостей змін гістоструктури слизової оболонки стравоходу (подовження сосочків, гіперплазія базальних клітин, розширення міжклітинних просторів, межепітеліальні інфільтрації запальними клітинами, наявність зон некрозів та ерозій) [26]. Мор-

фологічний контроль важливий для реєстрації відновлення гістоструктури слизової оболонки стравоходу після адекватної терапії ГЕРХ. Однак гістологічні дані характеризуються чималою варіабельністю, і тому теж не можуть бути прийнятні як критерій остаточного діагнозу ГЕРХ. Найбільш характерним пошкодженням слизової оболонки стравоходу при рефлюксі вважають розширення міжклітинних просторів, яке ідентифікують за допомогою електронної мікроскопії [2,26], але клінічне застосування цього методу обмежене. Навіть звичайне гістологічне дослідження біоптатів зі стравоходу потребує багато зусиль через необхідність укладання протоколу чималою обсягу. Крім того, як правило, у клініках немає необхідної кількості висококваліфікованих фахівців, які змогли б виконати цей протокол.

За рекомендаціями доказової гастроентерології, наступним підтвердженням ГЕРХ може стати виявлене під час добової рН-метрії або рН-імпедансометрії стравоходу тривале закислення стравоходу (відсоток часу з рН <4 у стравоході на 5 см вище нижнього сфінктера стравоходу (НСС), так зване acid exposure time (AET) > 6 %). Нині рН-моніторинг стравоходу визнаний найнадійнішим методом діагностики, що дає змогу про наявність рефлюксу й оцінити його частоту та тривалість. Основним показанням для 24-годинної рН-метрії стравоходу є діагностика ГЕРХ. Амбулаторний рН-моніторинг може забезпечувати підтвердження даних про ГЕРХ у пацієнтів із нормальною ендоскопією, атипійними симптомами та/або під час планування антирефлюксної хірургії [23]. Метод має нюанси проведення, експерти наголошують: принципове значення для точного діагнозу має правильне розміщення електродів. Вимірювальний електрод рН-зонда повинний бути зафіксований чітко на 5 см вище, ніж НСС. Якщо кількість каналів (електродів) рН-зондів варіює від 1 до 3, то можна реєструвати рН одночасно на різних рівнях стравоходу (для встановлення висоти рефлюксу). Клінічно важливіша інформація може бути отримана під час встановлення кінцевого електрода в ділянці тіла шлунка. Зокрема, після приймання їжі в тілі шлунка спостерігають вираженіший підйом рН. Встановлено, що проведення у шлунок зонда діаметром 3 мм не впливає на частоту гастроєзофагеальних рефлюксів.

Рефлюкс-моніторинг демонструє наслідки патофізіологічних змін при ГЕРХ, що проявляються або як надмірний епізод кислотної експозиції у стравохід (AET), або як тривалий рефлюкс. Але це не показує механізм реалізації таких проявів. Для збільшення інформативності рН-моніторингу пропонують використовувати аналіз асоціації рефлюксів і симптомів, тобто використовувати прості співвідношення та статистичні тести, щоб визначити, чи поєднані рефлюксні епізоди з симптомами. Ряд дослідників показали, що продовження часу запису до 48 або 96 годин за допомогою безпроводної системи рН-моніторингу збільшує діагностичну точність методу. Особливо корисним стає такий підхід, коли трансназальний катетер не проходить до необхідної точки або дає негативний результат, незважаючи на високий ризик ГЕРХ [27]. Доступність беззондового рН-моніторингу обмежує його висока

вартість. Отже, добова рН-метрія може підтвердити або виключити ГЕРХ, хоча не завжди остаточно.

Іншим варіантом моніторингу рефлюксу є рН-імпедансометрія, що характеризує рефлюксні події як за допомогою рН-електроду, так й декількома імпедансними електродами. Оскільки рН-імпеданс визначає весь спектр рефлюксів (кислотний, газовий або змішаний) незалежно від кислотності та визначає напрям потоку, його вважають золотим стандартом у діагностиці ГЕРХ [23]. Але тест не є широко доступним, тлумачення результатів дослідження складне. У зв'язку з цим фахівці консенсусних груп визнають обмеженість цього методу.

Основним результатом 24-годинного дослідження рН-метрії визнано АЕТ. Нормальна ендоскопічна картина, у тому числі езофагіт ступеня А і В, не виключає ГЕРХ, але в поєднанні з відсутністю патологічного закислення стравоходу (АЕТ <4 %) та при кількості епізодів рефлюксу менше ніж 40 за добу при рН-імпедансометрії без приймання пацієнтом ІПП з високою ймовірністю вказує на відсутність захворювання. Експерти Ліонського консенсусу пропонують вважати АЕТ <4 % остаточно нормальним (фізіологічним), АЕТ >6 % остаточно ненормальним (патологічним) з проміжними значеннями між 4 % та 6 % [11]. Тобто значення АЕТ, що перебувають між 4 % та 6 %, розуміють як невизначений діагноз, котрий потребує додаткових досліджень. Це ще один факт, що робить добову рН-метрію і рН-імпедансометрію стравоходу непереконаливими методами, але ГЕРХ залишається складним захворюванням для діагностики.

Для уточнення діагнозу, коли не поліпшується клінічна симптоматика ГЕРХ на тлі терапії, для виявлення моторних розладів стравоходу та ухвалення рішення про антирефлюксну хірургію актуальною стає манометрія з високою роздільною здатністю (МВРЗ) [32]. Це дослідження дає змогу реєструвати рухову функцію стравоходу із застосуванням сенсорів, які знаходяться на так званому детекторі-рукаві (зонді), що встановлюється в просвіт зони дослідження. Технологічні успіхи значно покращили точність і клінічну корисність методу. Катетери високої роздільної здатності з близькими за розташуванням датчиками забезпечують майже безперервне подання активності тиску з порожнини рота до шлунка. Кількість датчиків на зонді може коливатися від 20 до 36, що в рази перевищує їхню кількість у детекторі звичайної манометрії (4–8). Проміжки між датчиками у звичайній манометрії становлять 3–4 см, що призводить до великої кількості «сліпих» зон і не дає змогу повноцінно оцінити функціональність органа. При МВРЗ сенсори розташовані на відстані від 0,8 см до 1 см, тому «сліпі» зони зводяться до мінімуму. Так досягають максимально детального оцінювання функціонального стану травного каналу. Отже, МВРЗ дає можливість детально дослідити інтегральні кількісні та якісні показники внутрішньо-порожнинного тиску, координацію моторики грудного відділу, стравохідних сфінктерів, тобто спостерігати в режимі реального часу за просуванням стравоходом перистальтичної хвилі. Сучасна МВРЗ пропонує також використання комбінованого імпеданс-манометричного зонду, який складається з 36 каналів вимірювання тиску та 15 ім-

педансних каналів, що дає змогу отримати додаткову інформацію [21].

В аспекті патогенезу ГЕРХ найбільш вагомою вважають некомпетентність ЕГП як антирефлюксного бар'єра. Важливим біомаркером вважають кількісне оцінювання його функціонування. Анатомічно ЕГП представлений комплексним сфінктером, що складений із НСС і ніжок діафрагми (НД). Домінування в патогенезі рефлюксу порушень спроможності тієї чи іншої частини залежить від обставин. Тиск ЕГП змінюється залежно від часу, дихання та ковтання; аналогічно макроморфологія ЕГП може також змінюватися з часом, переходячи між елементами НСС і НД [22]. Крім того, виділяють фізіологічну некомпетентність ЕГП, тобто явища перехідної релаксації НСС та/чи рефлексорної релаксації як НСС, так і НД, що полегшує видалення газу зі шлунка [24].

Зрозуміло, що кількісне оцінювання бар'єрної функції ЕГП доволі складне. Жодна одиниця вимірювання МВРЗ адекватно не може підсумувати його компетентність. У цьому зв'язку в останніх регламентувальних документах – Ліонському консенсусі та Американських рекомендаціях – для оцінювання стану ЕГП запропоновано 2 показники, один з них виражає анатомічну морфологію ЕГП, другий оцінює його силу скорочення. За показниками МВРЗ прийнята характеристика відношень між НД і НСС у структурі ЕГП як 3 анатомоморфологічні типи: тип 1 – єдина зона високого тиску, представлена НСС і НД, точка інверсії дихання (ТІД) розташована з проксимального краю НСС; тип 2 – дві зони високого тиску, представлені НСС і НД, поділ не більше 2 см, тиск між зонами вище, ніж у шлунку, ТІД на рівні НД; 3а, так звана «закрита» кила стравохідного отвору діафрагми – поділ НСС і НД понад 2 см, тиск між НСС і НД нижче, ніж тиск у шлунку або дорівнює йому, ТІД на рівні НД; 3б, так звана «відкрита» кила стравохідного отвору діафрагми – поділ НСС і НД понад 2 см, тиск між НСС і НД дорівнює тиску у шлунку, ТІД на рівні НСС. Анатомія останнього, 3 типу ЕГП пов'язана зі зменшенням тиску НСС, що корелює з тяжкістю рефлюксу, однак це співвідношення не є лінійним [25].

Силу скорочення ЕГП визначає другий показник МВРЗ – інтеграл скорочення (ІС) ЕГП, який дає змогу виявити підгрупу пацієнтів із важкою бар'єрною дисфункцією в поєднанні з ендоскопічним езофагітом. Але очевидна наявність методологічних розбіжностей під час розрахунку ІС ЕГП різними дослідниками. У спробі стандартизувати методологію запропоновано виключення показників НД у випадках ЕГП 3 типу та розрахунку ІС ЕГП над базовим тиском шлунка [20]. З огляду на це, Ліонський консенсус дійшов до висновку, що ІС ЕГП є перспективним маркером, але потребує наступних досліджень і низки уточнень перед широким впровадженням у клінічну практику.

Розуміння формування ІС ЕГП пов'язане з дослідженнями з використанням тривимірної манометрії високої роздільної здатності (3D-МВРЗ) [17], що дає змогу диференціювати анатомічні складові ЕГП. Відокремлення із сигналу ЕГП компонента НД під час запису 3D-МВРЗ дало можливість зробити висновок, що майже 85 % загальної сили скорочення ЕГП пов'я-

**Таблиця 1.** Показання до амбулаторного моніторингу рефлюксу [11,25] із нашою модифікацією

Спосіб діагностики	Показання	Нові показання [11, 25]
Добова рН-метрія або рН-імпедансометрія	<ul style="list-style-type: none"> <li>Типові симптоми (печія, регургітація) зберігаються, незважаючи на ІПП терапію;</li> <li>Атипові симптоми (біль у грудях, кашель, симптоми гортані) для підтвердження або виключення ГЕРХ;</li> <li>Перед інвазивною антирефлюксною процедурою та операцією;</li> <li>Діагностика функціональної печії та гіперчутливого рефлюксу, супрагастричної відрижки (систолічний імпеданс) і синдрому запалення (в поєднанні з манометрією).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Моніторинг навантаження рефлюксом після інвазивних антирефлюксних процедур та операції;</li> <li>Моніторинг навантаження рефлюксом після абляції при ахалазії.</li> </ul>
Манометрія з високою роздільною здатністю	<ul style="list-style-type: none"> <li>Локалізація НСС для правильного розміщення катетерів рН і рН-імпедансу;</li> <li>Виключення основних рухових порушень, особливо ахалазії;</li> <li>Оцінювання перистальтичної діяльності стравоходу перед інвазивними антирефлюксними процедурами та операціями;</li> <li>Діагностика синдрому запаморочення та супрагастричної відрижки (у поєднанні з рН-імпедансом);</li> <li>Оцінювання дисфагії після фундопластики;</li> <li>Діагностика функціональних стравохідних порушень унаслідок виключення основних рухових порушень.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінювання морфології та цілісності ГЕП;</li> <li>Вимірювання розміру хітальної грижі;</li> <li>Оцінювання перистальтичної діяльності стравоходу перед баріатричними процедурами.</li> </ul>

зано з НД, тобто ІС ЕГП значною мірою забезпечується саме скороченням НД [18]. Ці дослідження підкреслюють роль ІС ЕГП як якісного стабільного підсумкового показника бар'єрної функції ЕГП, хоча з застереженням, що цей показник є більше індикатором стану НД.

Хоча численні дослідження продемонстрували зв'язок манометричних аномалій і ГЕРХ, користь МВРЗ у діагностичному аспекті обмежена проблемами чутливості та специфічності цього методу. Тому під час діагностики ГЕРХ низка авторів пропонують застосування кількох методів дослідження разом. Наприклад, для підвищення точності диференціальної діагностики типу відрижки чи румінації, виявлення аерофагії, при індивідуалізації порушень у конкретного пацієнта пропонують поєднане виконання МВРЗ та імпедансометрії [31]. Згідно з рекомендаціями Ліонського консенсусу, кожному МВРЗ треба виконувати з провокаційними тестами (тест швидких ковтків, тест із ковтками твердої їжі) для оцінювання резерву здатності скорочення м'язів грудного відділу стравоходу. При підготовці пацієнта з ГЕРХ до оперативного втручання рекомендована МВРЗ із виконанням тесту швидких ковтків, результат якого є прогностичним критерієм виникнення післяопераційної дисфагії [14]. Пацієнтам зі скаргами на утруднення при ковтанні та/або проходженні твердої їжі за відсутності скарг при проходженні рідкої їжі рекомендоване дослідження з ковтками твердої їжі. Такі провокаційні тести дають змогу виділити 3 основні групи змін рухової активності стравоходу: порушення прохідності ЕГП; істотні порушення перистальтики (діагностують тільки при захворюваннях стравоходу); незначні порушення перистальтики як у

хворих, так і в здорових добровольців. Результати цих тестів не можна описувати згідно з Чиказькою класифікацією, вони не рекомендовані Американськими рекомендаціями.

Отже, МВРЗ і 3D-МВРЗ стравоходу – це високотехнологічні методи діагностики рухливої функції стравоходу з обнадійливою перспективою. Нині лікарі мають унікальний спосіб визначення інтегральних кількісних та якісних характеристик скорочення стравоходу та його специфічних порушень. Ці методи дали змогу фахівцям удосконалити класифікацію первинних порушень моторної функції та виділити 4 морфологічні типи ЕГП. За Ліонським й Американським документами, МВРЗ і 3D-МВРЗ – додаткова діагностика ГЕРХ за наявності скарг на дисфагію, при некардіальному болев у грудях у пацієнтів із ГЕРХ та іншими захворюваннями. Також методи застосовують для оцінювання дефектів перистальтики грудного відділу стравоходу, перед фундоплацією для визначення резерву скорочення стравоходу та прогнозу виникнення післяопераційної дисфагії. Наявність додаткових імпедансних датчиків дає змогу розрахувати час об'ємного кліренсу стравоходу, виявити гастроезофагеальний рефлюкс, виконати диференційну діагностику типу відрижки, виявити аерофагію. Впровадження цієї методики у клінічну практику могло б розширити діагностичні можливості та дало б змогу індивідуалізувати лікування, підвищити якість надання медичної допомоги пацієнтам. Але впровадження в повсякденну клінічну практику цих способів діагностики суттєво обмежене через їхню високу вартість. В Україні такі дослідження не виконують через відсутність обладнання.

Отже, Американським і Ліонським консенсусами з діагностики ГЕРХ визначено сучасні уявлення про доцільність різних досліджень і критерії клінічного діагнозу при ГЕРХ. Основні методи діагностики ГЕРХ: верхня ендоскопія, добова рН-імпедансометрія стравоходу, яку вважають золотим стандартом для виявлення та оцінювання гастроезофагеальних рефлюксів. Для додаткових уточнень запропоновано МВРЗ. Останні консенсуси підтверджують обмеження та недоліки, які нині наявні для названих методів дослідження функції стравоходу та ЕГП при ГЕРХ. Запропоновано параметри, які остаточно визначають наявність ГЕРХ, а також характеристики, що виключають ГЕРХ (табл. 1, рис. 1).

Обмеження відомих методів визначення ГЕРХ, що нині наявні, спонукають шукати нові напрями в її діагностиці. Свого часу увага дослідників була прикута до методів, що дають змогу неінвазивно оцінювати стан рухової функції різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Неінвазивні дослідження не змінюють вихідний функціональний стан гладких м'язів, оскільки не потребують розправлення складок слизової оболонки введенням повітря або чужорідного тіла в порожнину органа. Це дає змогу уникати подразнення рефлекторних дуг, що може призвести до стимуляції чи блокади моторики інших відділів ШКТ. Як неінвазивні методи діагностики моторних порушень органів верхнього відділу ШКТ раніше використовували периферичну електрогастроентерографію (ЕГЕГ), нашірну електроміографію (ЕМГ), рентгенологічне дослідження з

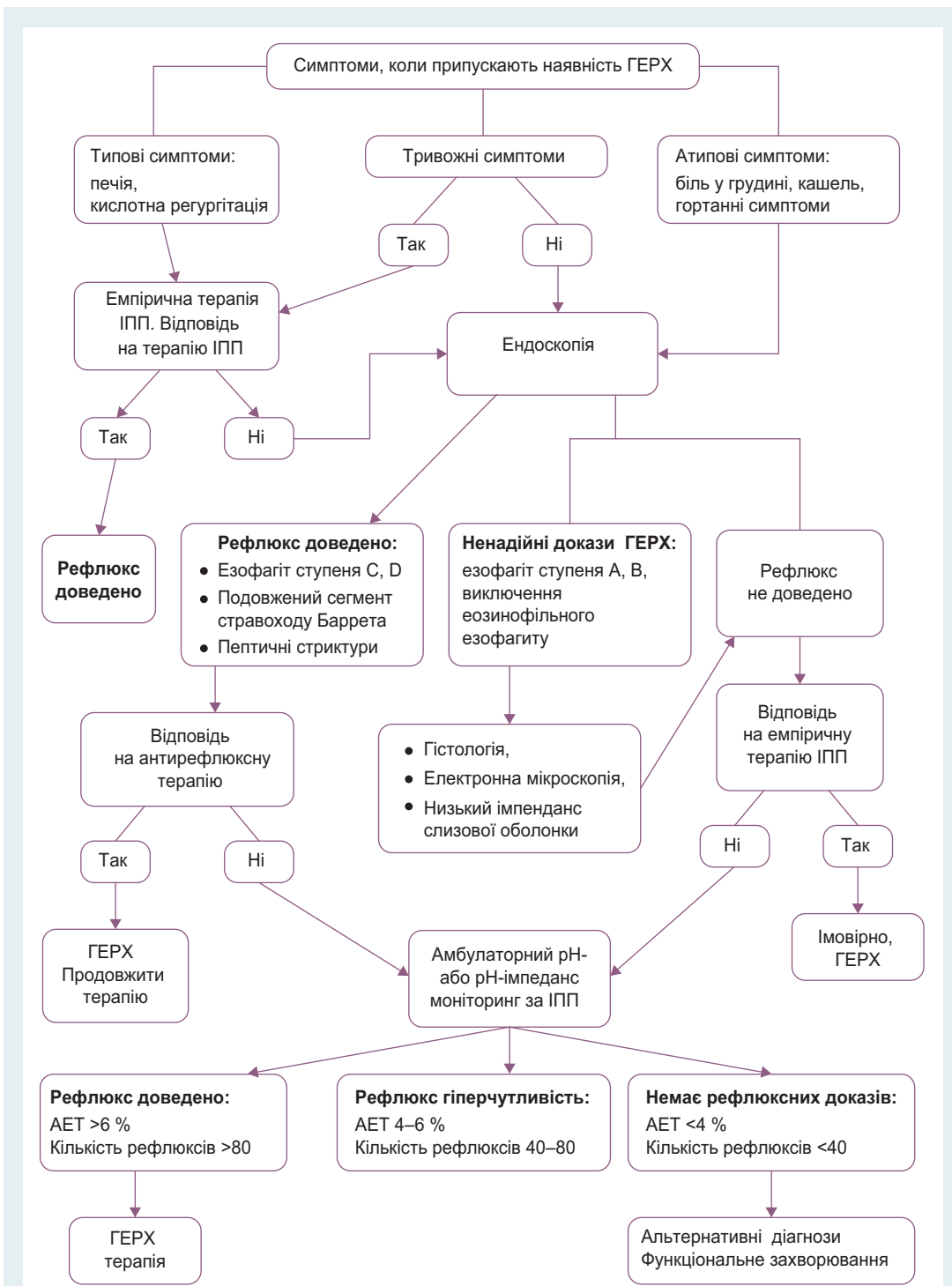


Рис. 1. Алгоритм діагностики ГЕРХ [11,25] із нашою модифікацією.

барієвою суспензією. Кожен із цих методів не має переконливої доказової бази щодо чутливості та специфічності, тому не входить до базових стандартів. Так, особливістю ЕГЕГ є низькочастотність інформативного сигналу, а загальною проблемою – сильний вплив сторонніх шумів на вимірювальні сигнали. Перевагою цього неінвазивного методу є тривале, багаторазове використання, а також одночасне оцінювання інтегральної електричної активності різних відділів ШКТ.

Рентгенологічне дослідження з барієвою суспензією дає змогу оцінити стан моторики органів травлення за швидкістю та напрямом проходження барієвої суспензії [1,29]. Перевагами методу є низька вартість і легка доступність, здатність діагностувати структурні зміни в органі та розлади його моторики; головний недолік методу полягає в неможливості багаторазового використання в пацієнта через вплив рентгеновського випромінювання. Крім того, рентгенограма не показує

саму біоелектричну активність і перистальтичні хвилі певного органа.

Є потреба в розробці нових підходів до дослідження функції гладких м'язів стравоходу та НСС для ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювання. З погляду нового підходу цікавим є аналіз звукових сигналів м'язових волокон. Під час скорочення м'язів виникає локальний м'язовий звук, який можна неінвазивно зареєструвати. Отриманий звукозапис називають акустичною міографією (АМГ). Сучасні підсилювачі та цифровий звукозапис дають змогу реєструвати м'язові звуки з достатньою частотою дискретизації. Вже опубліковані дані про розробку та використання приладу для оцінювання м'язового звуку скелетних м'язів. Метод АМГ має величезний потенціал у здатності вимірювати ефективність роботи м'язових волокон під час фактичної їх діяльності (в режимі реального часу). Для такого оцінювання застосовані параметри біоімпедансу: здатність волокон зберігати енергію, об'єм кисню волокон у спокої та, нарешті, життєздатність мембрани в результаті транс-мембранного оберту [12].

Технологія АМГ безпосередньо вимірює скорочення м'язів на відміну від нашкірної електроміографії, що виявляє електричну активність у нервово-м'язовому з'єднанні, а також в активних волокнах [12]. Раніше записи акустичної міографії отримували, використовуючи п'єзоелектричні мікрофони з повітряною порожниною між шкірою та датчиком, конфігурацію, яка згодом була показана за допомогою акселерометрів, що не здатні виявити нижній частотний діапазон скорочень м'язів [12]. Ця частотна проблема вирішена за допомогою новітніх технологій датчиків системи CURO. Метод АМГ оцінює динамічні показники стану конкретного м'яза, що використовується для вимірювання тренувального ефекту у спортсменів [4,6]. Властивості АМГ щодо незалежності даних скорочення м'язів від електричних сигналів між нервом і м'язами можуть стати у пригоді для оцінювання функціональної здатності гладких м'язів, для яких характерний низький потенціал дії та наявність спонтанної активності та водіїв ритму (пейсмекерів). Можливо, спрямування наукового потенціалу на оцінювання акустичної міографії як методу аналізу функції гладких м'язів стравоходу та НСС дасть можливість отримати ефективний неінвазивний спосіб діагностики ГЕРХ.

## Висновки

1. Розроблення та постійне вдосконалення методів діагностики моторних розладів при ГЕРХ покликані вдосконалити раннє виявлення захворювання та забезпечити своєчасне лікування. Сучасні уявлення про ГЕРХ ставлять її в низку захворювань із неоднорідним профілем симптомів і багатоплановою патогенною основою, до них неможливо застосувати простий діагностичний алгоритм або категоричну класифікацію. Аналіз джерел фахової літератури дав можливість визначити критерії діагнозу цього захворювання: доведеним рефлюкс вважають за наявності езофагіту ступеня С і D, подовженого сегмента стравоходу Барретта, пептичних стриктур. Вірогідними для підтвер-

дження клінічного припущення про ГЕРХ є результати верхньої ендоскопії, добового рН-моніторингу. За окремими показаннями доцільно використовувати МВРЗ і 3D-МВРЗ, які, на жаль, недоступні повсюдно.

2. Майбутній підхід до діагностики ГЕРХ повинен базуватися на фенотипізації пацієнтів із ГЕРХ, має зосереджуватися на оцінюванні важливих фізіологічних біомаркерів, результатах опитування пацієнтів, що дасть змогу класифікувати пацієнтів на підставі тяжкості рефлюксної експозиції, механізму рефлюксу, ефекторів кліренсу та патофізіології ЕГП. ГЕРХ – це галузь, де нові методи діагностики можуть виявитися перспективними та корисними.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 24.09.2018

Прийнято до друку / Accepted: 28.09.2018

## Відомості про авторів:

Щербиніна М. Б., д-р мед. наук, професор, декан факультету медичних технологій діагностики та реабілітації, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2358-5406

Шевченко Т. М., д-р біол. наук, професор, зав. каф. сучасних технологій діагностики лікувального процесу, факультет медичних технологій діагностики та реабілітації, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0947-0960

Гладун В. М., канд. мед. наук, доцент каф. сучасних технологій діагностики лікувального процесу, факультет медичних технологій діагностики та реабілітації, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3078-7433

## Сведения об авторах:

Щербинина М. Б., д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинских технологий диагностики и реабилитации, Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, Украина.

Шевченко Т. Н., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. современных технологий диагностики лечебного процесса, факультет медицинских технологий диагностики и реабилитации, Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, Украина.

Гладун В. Н., канд. мед. наук, доцент каф. современных технологий диагностики лечебного процесса, факультет медицинских технологий диагностики и реабилитации, Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, Украина.

## Information about authors:

Scherbynina M. B., MD, PhD, DSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Technologies of Diagnostics and Rehabilitation, Oles Honchar Dniprovsky National University, Ukraine.

Shevchenko T. M., Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Modern Technologies of Diagnostic and Treatment Process, Faculty of Medical Technologies of Diagnostics and Rehabilitation, Oles Honchar Dniprovsky National University, Ukraine.

Hladun V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Modern Technologies of Diagnostic and Treatment Process, Faculty of Medical Technologies of Diagnostics and Rehabilitation, Oles Honchar Dniprovsky National University, Ukraine.

## Список літератури

[1] Передерій В.Г. Практична гастроентерологія. Сучасна тактика і алгоритм ведення хворих з основними гастроентерологічними за-

- хворюваннями і синдромами: посібник для лікарів / В.Г. Передерій, С.М. Ткач. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 736 с.
- [2] Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions / F. Ates, E.S. Yuksel, T. Higginbotham et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148. – Issue 2. – С. 334–343.
- [3] Functional esophageal disorders / Q. Aziz, R. Fass, C.P. Gyawali et al. // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – Issue 6. – P. 1368–79.
- [4] The Use of Acoustic Myography as a Measure of Training Effects in Athletes- A 10 Month Case Study of a BMX Rider / E.M. Bartels, A. Harder, K.S. Heide, et al. // *Ann. Sports. Med. Res.* – 2017. – Bind 4. – №1. – P. 1101.
- [5] Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease / P. Bytzer, R. Jones, N. Vakili et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – Issue 12. – P. 1360–6.
- [6] The relation between maximal voluntary force in m. palmaris longus and the temporal and spatial summation of muscle fiber recruitment in human subjects / G. Claudel Cecyl, A. Waqas, S.E. Vibeke, A.P. Harrison // *Physiological Reports*. – 2018. – Vol. 6. – Issue 1. – P. e13580.
- [7] An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report / J. Dent, J. Brun, A. Fendrick et al. // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – Suppl. 2. – P. 1–16.
- [8] Drossman D.A. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – Issue 6. – P. 1257–1261.
- [9] Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H.B. El-Serag, S. Sweet, C.C. Winchester, J. Dent // *Gut*. – 2014. – Vol. 63. – Issue 6. – P. 871–80.
- [10] Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease / M. Frazzoni, E. Savarino, N. de Bortoli et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 14. – Issue 1. – P. 40–6.
- [11] Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus / C.P. Gyawali, P.J. Kahrilas, E. Savarino et al. // *Gut*. – 2018. – Vol. 67. – Issue 7. – P. 1351–1362.
- [12] Harrison A.P. Portable acoustic myography – a realistic noninvasive method for assessment of muscle activity and coordination in human subjects in most home and sports settings / A.P. Harrison, E.B. Danneskiold-Samsøe, M. Bartels // *Physiological Reports*. – 2013. – Vol. 1. – Issue 2. – P. e00029.
- [13] Reflux-cough syndrome: assessment of temporal association between reflux episodes and cough bursts / T.V.K. Herregods, A. Pauwels, J. Tack et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 29. – Issue 12. – e13129.
- [14] Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel / B.A. Jobe, J.E. Richter, T. Hoppe et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2013. – Vol. 217. – Issue 4. – P. 586–97.
- [15] The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 / P.J. Kahrilas, A. J. Bredenoord, M. Fox et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 2. – Issue 2. – P. 160–74.
- [16] Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn / A. Kandulski, D. Jechorek, C. Caro et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 38. – Issue 6. – P. 643–51.
- [17] Kwiatek M.A. 3D-high resolution manometry of the esophagogastric junction / M.A. Kwiatek, J.E. Pandolfino, P.J. Kahrilas // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2011. – Vol. 23. – Issue 11. – P. 461–9.
- [18] Novel 3D high-resolution manometry metrics for quantifying esophagogastric junction contractility / Z. Lin, Y. Xiao, Y. Li et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 29. – Issue 8. – e13054.
- [19] Moayyedi P. Economic reflections on proton pump inhibitor therapy for non-erosive reflux disease / P. Moayyedi // *Digestion*. – 2008. – Vol. 78. – Suppl. 1. – P. 61–9.
- [20] Calculation of esophagogastric junction vector volume using three-dimensional high-resolution manometry / F. Nicodème, N.J. Soper, Z. Lin et al. // *Dis. Esophagus*. – 2015. – Vol. 28. – Issue 7. – P. 684–90.
- [21] High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study / S. Roman, L. Huot, F. Zerbib, et al. // *J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – Issue 3. – P. 372–380.
- [22] Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry / S. Roman, R. Holloway, J. Keller, et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 29. – Issue 2. – P. 12920.
- [23] Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group / S. Roman, C.P. Gyawali, E. Savarino et al. // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 29. – Issue 10. – P. 1–15.
- [24] Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMA-D SIGE-AIGO medical position statement / E. Savarino, N. de Bortoli, M. Bellini, et al. // *Dig. Liver. Dis.* – 2016. – Vol. 48. – Issue 10. – P. 1124–35.
- [25] Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD / E. Savarino, A.J. Bredenoord, M. Fox, et al. // *Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 14. – Issue 11. – P. 665–676.
- [26] Savarino E. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations / E. Savarino, P. Zentilin, V. Savarino // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 10. – Issue 6. – P. 371–80.
- [27] Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease / R. Sweis, R. Penagini, A. Mauro, et al. // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2015. – Vol. 21. – Issue 2. – P. 265–72.
- [28] Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers / T. Takashima, R. Iwakiri, Y. Sakata, et al. // *Digestion*. – 2012. – Vol. 86. – Issue 1. – P. 55–8.
- [29] Turco R. Barium Contrast Radiography and Scintigraphy / R. Turco, D. Ummarino, A. Staiano // *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*. – 2017. – March. – P. 925–934.
- [30] Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium / Z. Wang, N.J. Shaheen, D.C. Whiteman et al. // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 113. – Issue 8. – P. 1148–1155.
- [31] Gastroesophageal flap valve reflected EGJ morphology and correlated to acid reflux / C. Xie, Y. Li, N. Zhang, et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 17. – Issue 1. – P. 118.
- [32] Esophagogastric junction contractility integral reflected the anti-reflux barrier dysfunction in GERD patients / C. Xie, J. Wang, Y. Li, et al. // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2017. – Vol. 23. – Issue 1. – P. 27–33.

## References

- [1] Perederii, V. H., & Tkach, S. M. (2012). *Praktychna gastroenterologia. Suchasna taktika i alhorytm vedennia khvorykh z osnovnymy gastroenteroloichnymy zakhvoriuvanniamy i syndromamy* [Practical gastroenterology. Modern tactics and algorithm for patients with major gastroenterological diseases and syndromes]. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [2] Ates, F., Yuksel, E. S., Higginbotham, T., Slaughter, J. C., Mabary, J., Kavitt, R. T., et al. (2015). Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology*, 148(2), 334–343. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.010.
- [3] Aziz, Q., Fass, R., Gyawali, C. P., Miwa, H., Pandolfino, J. E., & Zerbib, F. (2016) Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1368–79. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
- [4] Bartels E.M., Harder A., Heide K.S., Pingel J., Andersen I.T., Harrison, A. P., & Andersen, I. T. (2017). The Use of Acoustic Myography as a Measure of Training Effects in Athletes- A 10 Month Case Study of a BMX Rider. *Ann Sports Med Res*. 4(1), 1101.
- [5] Bytzer, P., Jones, R., Vakili, N., Junghard, O., Lind, T., Wernersson, B., & Dent, J. (2012). Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10(12), 1360–6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.030.
- [6] Claudel, C. G., Ahmed, W., Elbrond, V. S., & Harrison, A. P. (2018). The relation between maximal voluntary force in m. palmaris longus and the temporal and spatial summation of muscle fiber recruitment in human subjects. *Physiological Reports*, 6(1), e13580. doi: [10.14814/phy2.13580].
- [7] Dent, J., Brun, J., Fendrick, A., Fennerty, M., Janssens, J., Kahrilas, P., et al. (1999). An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut*, 44(2), 1–16. doi: 10.1136/gut.44.2008.S1.
- [8] Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016) Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6), 1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- [9] El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63(6), 871–80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- [10] Frazzoni, M., Savarino, E., de Bortoli, N., Martinucci, I., Furnari, M., Frazzoni, L., et al. (2016). Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(1), 40–6. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
- [11] Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A. J. P. M., et al. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- [12] Harrison, A. P., Else Danneskiold-Samsøe, B., & Bartels, M. (2013). Portable acoustic myography – a realistic noninvasive method for assessment of muscle activity and coordination in human subjects in



- most home and sports settings. *Physiological Reports*, 1(2), e00029. doi: [10.1002/phy2.29].
- [13] Herregods, T. V. K., Pauwels, A., Tack, J., Smout, A. J. P. M., & Bredenoord, A. J. (2017). Reflux-cough syndrome: assessment of temporal association between reflux episodes and cough bursts. *Neurogastroenterol Motil*, 29(12), 13129. doi: 10.1111/nmo.13129.
- [14] Jobe, B. A., Richter, J. E., Hoppo, T., Peters, J. H., Bell, R., Dengler, W. C., et al. (2013). Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(4), 586–97. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.023.
- [15] Kahrilas, P. J., Bredenoord, A. J., Fox, M., Gyawali, C. P., Roman, S., Smout, A. J., et al. (2015). The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*, 27(2), 160–74. doi:10.1111/nmo.12477.
- [16] Kandulski, A., Jechorek, D., Caro, C., Weigt, J., Wex, T., Mönkemüller, K., & Malferteiner, P. (2013). Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther*, 38(6), 643–51. doi: 10.1111/apt.12428.
- [17] Kwiatek, M. A., Pandolfino, J. E., & Kahrilas, P. J. (2011). 3D-high resolution manometry of the esophagogastric junction. *Neurogastroenterol Motil*, 23(11), 461–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01733.x.
- [18] Lin, Z., Xiao, Y., Li, Y., Pandolfino, J. E., Chen, M., & Kahrilas, P. J. (2017). Novel 3D high-resolution manometry metrics for quantifying esophagogastric junction contractility. *Neurogastroenterol Motil*, 29(8), e13054. doi: 10.1111/nmo.13054.
- [19] Moayyedi, P. (2008). Economic reflections on proton pump inhibitor therapy for non-erosive reflux disease. *Digestion*, 78(1), 61–9. doi: 10.1159/000151257.
- [20] Nicodème, F., Soper, N. J., Lin, Z., Pandolfino, J. E., & Kahrilas, P. J. (2015). Calculation of esophagogastric junction vector volume using three-dimensional high-resolution manometry. *Dis Esophagus*, 28(7), 684–90. doi: 10.1111/dote.12262.
- [21] Roman, S., Huot, L., Zerbib, F., Bruley des Varannes, S., Gourcerol, G., Coffin, B., et al. (2016). High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 111(3), 372–80. doi: 10.1038/ajg.2016.1.
- [22] Roman, S., Holloway, R., Keller, J., Herbella, F., Zerbib, F., Xiao, Y., et al. (2017). Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*, 29(2), 12920. doi: 10.1111/nmo.12920.
- [23] Roman, S., Gyawali, C. P., Savarino, E., Yadlapati, R., Zerbib, F., Wu, J., et al. (2017). Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*, 29(10), 1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
- [24] Savarino, E., de Bortoli, N., Bellini, M., Galeazzi, F., Ribolsi, M., Salvador, R., et al. (2016). Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMAD-SIGE-ALGO medical position statement. *Dig Liver Dis*, 48(10), 1124–35. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.021.
- [25] Savarino, E., Bredenoord, A. J., Fox, M., Pandolfino, J. E., Roman, S., & Gyawali, C. P. (2017). Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Gastroenterology & Hepatology*, 14(11), 665–676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.
- [26] Savarino, E., Zentilin, P., & Savarino, V. (2013). NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(6), 371–80. doi: 10.1038/nrgastro.2013.50.
- [27] Sweis, R., Penagini, R., Mauro, A., Domingues, G., Vales, A., & Sifrim, D. (2015). Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 21(2), 265–72. doi: 10.5056/jnm14075.
- [28] Takashima, T., Iwakiri, R., Sakata, Y., Yamaguchi, D., Tsuruoka, N., Akutagawa, K., et al. (2012). Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*, 86(1), 55–8. doi: 10.1159/000338849.
- [29] Turco, R., Ummarino, D., & Staiano, A. (2017). Barium Contrast Radiography and Scintigraphy. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood*, 925–934. doi: 10.1007/978-3-642-11202-7\_80.
- [30] Wang, Z., Shaheen, N. J., Whiteman, D. C., Anderson, L. A., Vaughan, T. L., Corley, D. A., et al. (2018). Helicobacter pylori Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(8), 1148–1155. doi: 10.1038/s41395-018-0070-3.
- [31] Xie, C., Li, Y., Zhang, N., Xiong, L., Chen, M., & Xiao, Y. (2017). Gastroesophageal flap valve reflected EGJ morphology and correlated to acid reflux. *BMC Gastroenterol*, 17(1), 118. doi: 10.1186/s12876-017-0693-7.
- [32] Xie, C., Wang, J., Li, Y., Tan, N., Cui, Yi, Chen, M., & Xiao, Y. (2017). Esophagogastric junction contractility integral reflected the anti-reflux barrier dysfunction in GERD patients. *J Neurogastroenterol Motil*, 23(1), 27–33. doi: [10.5056/jnm16008].