



¹ Новосибирский государственный медицинский университет

² Омский государственный медицинский университет

Взгляд гастроэнтеролога, или Несколько практических комментариев к Лионскому консенсусу по ГЭРБ

М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.¹, М.А. Ливзан, д.м.н., проф.²,
Е.А. Бикбулатова, к.м.н.¹, А.Б. Логинова¹

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А., Логинова А.Б. Взгляд гастроэнтеролога, или Несколько практических комментариев к Лионскому консенсусу по ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-74-78

В ходе многолетнего изучения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) было установлено, что ее диагностика не всегда проста и заболевание может протекать в отсутствие типичных симптомов – изжоги и кислой регургитации. Атипичные и внепищеводные проявления без типичных пищеводных симптомов маловероятны при ГЭРБ. Согласно Лионскому консенсусу, особую значимость в диагностике ГЭРБ имеет наличие эзофагита степени C и D, пищевода Барретта с крупным сегментом метаплазии и пептических стриктур. При эзофагитах легкой степени необходимо подтвердить наличие патологического рефлюкса. В случае подтвержденного влияния рефлюкса на слизистую оболочку пищевода предлагается использовать термин «микроскопический эзофагит». Он позволяет разграничить неэрозивные формы ГЭРБ и функциональные расстройства пищевода. Лионский консенсус вернул понятие золотого стандарта диагностики ГЭРБ, направленной на выявление патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов и связи субъективных симптомов с рефлюксом. К убедительным данным относятся результаты рН-метрии или рН-импедансометрии, демонстрирующие рН в пищеводе < 4 в течение более 6% времени обследования. Важным результатом Лионского консенсуса стала оценка состояния гастроэзофагеального перехода и особенностей моторики пищевода. Ведущим методом признана манометрия высокого разрешения. ГЭРБ характеризуется широким спектром симптомов, переменным ответом на лечение, гетерогенным патогенезом и разнообразием механистических фенотипов. Ключевой итог исследования – исключение/подтверждение ГЭРБ и внесение корректив в схему лечения. Оптимальное обследование пациентов, не достигших адекватного ответа на терапию ГЭРБ, предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии, рН-метрии/рН-импедансометрии на фоне терапии ингибиторами протонной помпы два раза в сутки и манометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, ингибитор протонной помпы, импедансометрия, манометрия

Очередной трехлетний международный труд завершен, его результаты опубликованы. Казалось бы, теперь о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) известно все. Однако это не так. Основная парадигма ГЭРБ осталась неизменной и полностью

соответствует определению Монреальского консенсуса 2006 г. [1]. ГЭРБ диагностируется при наличии повреждений слизистой оболочки пищевода или беспокоящих симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. Предположительный диагноз ГЭРБ подкрепляется от-

ветом на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [2]. В Лионском консенсусе уточняется, что главной детерминантой поражения слизистой оболочки является повышенная экспозиция кислоты на слизистую оболочку пищевода, что обусловлено анатомическими



или физиологическими дефектами пищеводно-желудочного перехода и особенностями перистальтики пищевода [3].

Вместе с тем результаты детального многолетнего изучения ГЭРБ показали, что чувствительность и специфичность типичных клинических проявлений данного заболевания – изжоги и кислой регургитации не так высоки, как считалось ранее, – 70 и 67% соответственно. Более того, стало понятно, что атипичные и внепищеводные проявления в отсутствие типичных пищеводных симптомов маловероятны при ГЭРБ. Что касается ответа на терапию ИПП как признака ГЭРБ, чувствительность составляет 71%, специфичность – 44%. Какие выводы можно извлечь из представленной информации?

С одной стороны, изжога и кислая регургитация не всегда сопровождают ГЭРБ, с другой, ГЭРБ может протекать и без указанных симптомов. То же можно сказать и об ответе на ИПП. Не все больные ГЭРБ и не только пациенты с ГЭРБ отвечают на ингибиторы кислотности [4].

Возникает закономерный вопрос: как диагностировать ГЭРБ? Попытка уточнить подходы к диагностике ГЭРБ была предпринята в Лионском консенсусе. В документе, в котором проанализирован эндоскопический метод диагностики ГЭРБ, подчеркивается, что высокодиагностически значимыми признаками являются эзофагит степени С и D, согласно Лос-Анджелесской классификации 1994 г., пищевод Барретта с крупным сегментом метаплазии и пептические стриктуры [5]. Эзофагиты низкой степени А и В неспецифичны для ГЭРБ и встречаются у 5–7,5% пациентов группы бессимптомного контроля с доказанным отсутствием патологического рефлюкса [6, 7]. Поэтому при эзофагитах легкой степени требуется подтверждение наличия патологического рефлюкса.

В случае подтвержденного влияния рефлюкса на слизистую оболочку пищевода предлагается использовать термин «микроскопический эзофагит», позволяющий разграничить неэрозивные формы ГЭРБ

и функциональные расстройства пищевода, прежде всего функциональной изжоги. К морфологическим признакам микроскопического эзофагита относят гиперплазию базального эпителия, удлинение сосочков, дилатацию внутриклеточных пространств, а также наличие в слизистой оболочке пищевода воспалительного инфильтрата, некроза и эрозий [7]. Эти изменения хорошо коррелируют с данными базальной ночной импедансометрии, при которой выявляются уменьшение трансэпителиальной резистентности и высокая проницаемость эпителия слизистой оболочки пищевода. Значение базового ночного импеданса слизистой оболочки пищевода без артефактов, вызванных проглатыванием слюны, коррелирует с морфологическими изменениями (дилатация межклеточных пространств) слизистой оболочки пищевода и длительностью экспозиции кислоты. Низкий уровень базового импеданса ($< 2,200 \Omega$) имеет место при доказанной ГЭРБ [8–13].

В Лионском консенсусе вновь появилось понятие золотого стандарта диагностики ГЭРБ, направленной на выявление патологических кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов и связи субъективных симптомов с рефлюксом. Единственным на сегодняшний день методом, подтверждающим наличие патологического рефлюкса, признана рН-метрия (48–96-часовая, беспроводная) или рН-импедансометрия [14–18]. Последний метод диагностики сопоставим по результатам с многосуточной беспроводной рН-метрией, широкое использование которой в реальной клинической практике ограничено ее высокой стоимостью. Критериями патологического рефлюкса служат избыточная экспозиция кислоты в пищеводе ($\text{pH} < 4\%$) в течение более 6% оцениваемого времени [8]. Следующий этап предполагает определение числа эпизодов рефлюкса в сутки. О патологии говорят в том случае, если их число превышает 80 в сутки. Наиболее сложным с точки зрения оценки и интерпретации является установ-

ление связи рефлюкса с субъективными клиническими симптомами (индекс симптомов для ГЭРБ 50% и более). Длительность периода для установления ассоциации рефлюкса с его симптомами составляет две минуты [19].

В каких случаях необходим мониторинг рефлюкса? Прежде всего при наличии нормальной эндоскопической картины, атипичных симптомах, включая внепищеводные (кашель, удушье, ларингит и др.), и/или при хирургических антирефлюксных вмешательствах [8, 20].

Необходимость мониторинга (подтверждение рефлюксов) может возникнуть и в ходе терапии ИПП, когда нужно оценить причину ее недостаточной эффективности, подобрать оптимальную дозу препарата, исключить/подтвердить приверженность лечению [21–24]. рН-импедансометрия без приема ИПП желательна при наличии атипичных симптомов, отсутствии или легкой степени эзофагита степени А или В, а также при решении вопроса о проведении хирургических антирефлюксных вмешательств или оценке их эффективности. Напротив, при подтвержденной ГЭРБ (степень эзофагита С или D, пищевод Барретта с длинным сегментом либо ранее доказанным наличием патологического рефлюкса с помощью рН-метрии) целесообразно проводить исследование с применением ИПП, иногда в повышенной дозе. Целью подобного исследования является определение корреляции между рефрактерными симптомами и эпизодами рефлюкса и/или исключение неадекватного подавления секреции кислоты с помощью назначенных препаратов либо плохого соблюдения режима терапии как причины персистирования симптомов [25].

Еще одним важным результатом Лионского консенсуса стала оценка состояния гастроэзофагеального перехода и особенно стей моторики пищевода. Для этого используется манометрия высокого разрешения [26–28]. Основное патологическое изменение при ГЭРБ касается



недостаточности желудочно-пищеводного перехода (ЖПП), служащего антирефлюксным барьером, что делает количественную оценку состоятельности ЖПП привлекательным маркером в диагностике ГЭРБ. Однако ЖПП – сложный сфинктер, состоящий из ножек диафрагмы и нижнего пищеводного сфинктера (НПС), причем их относительное доминирование и протяженность варьируются. Давление ЖПП также варьируется во времени, при дыхании и глотании. Широким вариациям во времени подвергаются морфологические характеристики НПС. В результате этого динамического процесса ножки диафрагмы и НПП могут как совпадать, так и разделяться [29]. Кроме того, в физиологических условиях несостоятельность ЖПП иногда выявляется в виде феномена транзитной релаксации НПС (TLESR), несовпадения рефлекса НПС и ножек диафрагмы, что облегчает распространение газа из желудка.

На основании анализа данных манометрии было определено несколько вариантов анатомо-функциональных особенностей ЖПП:

- тип 1: ножки диафрагмы полностью совпадают с НПС, и разброс колебаний давления НПС неразличим;
- тип 2: наблюдается отстояние НПС от ножек диафрагмы менее 3 см; при вдохе отмечается снижение давления НПС;
- тип 3: расстояние между ножками диафрагмы и НПС более 3 см; давление НПС снижается на вдохе (при типе 3а) или повышается на выдохе (при типе 3б) [30].

Оценка состояния пищевода методом манометрии высокого разрешения выявляет ослабленную перистальтику пищевода при ГЭРБ и низкую или замедленную сократимость постпереходной зоны. Это может приводить к значительным перерывам (> 5 см) перистальтирующей контура, даже при сохраненной силе перистальтической волны (данное состояние называется фрагментированной перистальтикой).

Важным итогом Лионского консенсуса стало подразделение всех получаемых результатов обследования на несколько групп:

- ✓ *убедительные доказательства наличия патологического рефлюкса*, к которым относятся данные эндоскопии: наличие эзофагита степени С и В по Лос-Анджелесской классификации, длинносегментарного пищевода Барретта и пептической стриктуры. К убедительным данным относятся и результаты рН-метрии или рН-импедансометрии, выявивших длительность рН в пищеводе < 4 более 6% времени обследования;
- ✓ *доказательства отсутствия патологического рефлюкса* – данные рН-метрии/рН-импедансометрии, свидетельствующие о рН < 4 в течение менее 4% времени обследования и наличии < 40 эпизодов рефлюкса за сутки;

- ✓ *пограничные или неубедительные данные в отношении наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса* – эзофагит степени А или В, пограничные данные рН-метрии/рН-импедансометрии (продолжительность периода с рН < 4 от 4 до 6% времени и/или наличие 40–60 эпизодов рефлюкса). В этом случае требуются дополнительные подтверждающие факторы, в частности данные гистологического исследования, электронной микроскопии или определение низкого импеданса слизистой оболочки, что будет доказывать наличие микроскопического эзофагита. Кроме того, необходимо выявить ассоциации рефлюкса с симптомами, а также при манометрии высокого разрешения – аномалии/нарушения гастроэзофагеального перехода, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, гипомобильность пищевода [3].

Различные фенотипы ГЭРБ свидетельствуют о разных механизмах возникновения заболевания.

Введены понятия модифицирующих факторов: гиперчувствительность и гипернастороженность, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, ксеро-

стомия, тревожность, депрессия, панические расстройства. Данные факторы способны влиять как на возникновение патологических рефлюксов, так и на субъективное восприятие клинических симптомов.

Таким образом, Лионский консенсус четко определил убедительные эндоскопические критерии ГЭРБ: эзофагит степени С или D, морфологически верифицированный пищевод Барретта, пептическая стриктура. Мониторинг импеданса и рН-метрия являются золотым стандартом выявления эпизодов рефлюкса у пациентов, получающих ИПП, необходимо оценивать результаты рН-импедансометрии и рН-метрии. Результаты рН-импедансометрии подразделяют на нормальные и патологические, которые включают длительность периода с рН < 4 в пищеводе, число патологических рефлюксов, а также частоту ассоциации патологических рефлюксов с субъективными симптомами.

Измерение исходного импеданса слизистой оболочки пищевода служит дополнительным параметром при диагностике ГЭРБ.

Манометрия пищевода высокого разрешения рассматривается как уточняющий метод обследования, представляющий дополнительную информацию для оценки барьерной функции ЖПП, в том числе ее морфологического типа (I–III) и силы, моторной функции пищевода (интактная, неэффективная, фрагментарная или ее отсутствие), коррелирующей с выраженностью пищеводного рефлюкса.

Система Bilitex не рассматривается как надежный диагностический инструмент при ГЭРБ.



Итак, ГЭРБ характеризуется широким спектром симптомов, варибельным ответом на лечение, гетерогенным патогенезом и разнообразием механистических фенотипов, на которые в значительной степени влияют гиперчувствительность и гипернастороженность. Поскольку простые алгоритмы начинаются с пробной терапии ИПП,



они не учитывают эти сложные фенотипы ГЭРБ. Как следствие – неоправданное использование ИПП, отсроченная и неточная постановка диагноза. Согласно Лионскому консенсусу, оптимальное обследование пациентов, не достигших ответа на ИПП и не имевших ранее результатов эндоскопического исследования или рН-метрии, которые подтверждали бы наличие ГЭРБ, является мониторинг рН или рН-импедансо-

метрия в условиях отложенной антисекреторной терапии. Ключевой итог исследования – исключение/подтверждение ГЭРБ и внесение корректив в схему лечения в виде отказа от использования ИПП и применение нейромодуляторов и/или когнитивной поведенческой терапии. Оптимальный алгоритм обследования пациентов, не достигших адекватного ответа на терапии ГЭРБ, включает проведение

эзофагогастродуоденоскопии, рН-импедансометрии на фоне терапии ИПП два раза в сутки и манометрии пищевода высокого разрешения. Данная комбинация исследований позволяет скорректировать диагноз, выделить механистические субтипы заболевания в соответствии с неадекватным клиренсом, избыточным количеством эпизодов рефлюкса и гиперчувствительностью и подобрать лечение. ☉

Литература

1. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
2. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др.* VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.
3. *Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al.* Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus // *Gut.* 2018. Vol. 67. № 7. P. 1351–1362.
4. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др.* Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
5. *Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. et al.* Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an International Consensus Group // *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 29. № 10. P. 1–15.
6. *Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M. et al.* Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers // *Gastrointest. Endosc.* 1986. Vol. 32. № 2. P. 78–80.
7. *Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y. et al.* Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers // *Digestion.* 2012. Vol. 86. № 1. P. 55–58.
8. *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. Vol. 48. № 4. P. 473–482.
9. *Patel A., Wang D., Sainani N. et al.* Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44. № 8. P. 890–898.
10. *Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al.* 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.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 40–46.
11. *Kessing B.F., Bredenoord A.J., Weijenberg P.W. et al.* Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 12. P. 2093–2097.
12. *Martinucci I., de Bortoli N., Savarino E. et al.* Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26. № 4. P. 546–555.
13. *Kandulski A., Weigt J., Caro C. et al.* Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. № 6. P. 1075–1081.
14. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013. Т. 23. № 2. С. 4–16.
15. *Villa N., Vela M.F.* Impedance-pH testing // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. № 1. P. 17–26.
16. *Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E.* Functional lumen imaging probe for the management of esophageal disorders: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 325–334.
17. *Pandolfino J.E., Vela M.F.* Esophageal-reflux monitoring // *Gastrointest. Endosc.* 2013. Vol. 15. № 4. P. 316.
18. *Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р.* Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013.
19. *Sweis R., Fox M., Anggiansah A., Wong T.* Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. Vol. 23. P. 419–426.



20. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M. et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice // Clin. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 10. № 2. P. 87–102.
21. Moayyedi P., Santana J., Khan M. et al. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 2. CD003244.
22. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 20. № 4. С. 4–13.
23. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K. et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 31. № 4. P. 716–726.
24. Serrano D., Torrado S., Torrado-Santiago S., Gisbert J.P. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatment // Curr. Drug Metab. 2012. Vol. 13. № 9. P. 1303–1312.
25. Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L. et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 10. P. 2446–2453.
26. Jobe B.A., Richter J.E., Hoppo T. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel // J. Am. Coll. Surg. 2013. Vol. 217. № 4. P. 586–597.
27. Mello M., Gyawali C.P. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterol. Clin. North Am. 2014. Vol. 43. № 1. P. 69–87.
28. Кайбышева В.О., Bredenoord A.J., Бордин Д.С. и др. Методология проведения, анализ результатов и клиническое значение манометрии пищевода высокого разрешения // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1. С. 4–27.
29. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Smoutet A.J.P.M. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 2. P. 334–340.
30. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 // Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 27. № 2. P. 160–174.

A Gastroenterologist's Point of View or a Number of Practical Comments on the Lyon Consensus on GERD

M.F. Osipenko, MD, PhD, Prof.¹, M.A. Livzan, MD, PhD, Prof.², Ye.A. Bikbulatova, PhD¹, A.B. Loginova¹

¹ Novosibirsk State Medical University

² Omsk State Medical University

Contact person: Marina F. Osipenko, ngma@bk.ru

As shown by the results of long-term study of gastroesophageal reflux disease (GERD), its diagnosis is not always easy and the disease can occur in the absence of typical symptoms – heartburn and acid regurgitation. Atypical and extraesophageal manifestations without typical esophageal symptoms are unlikely in GERD. According to the Lyon Consensus, esophagitis of degrees C and D, Barrett's esophagus with a large segment of metaplasia and peptic strictures are of special significance in the diagnosis of GERD. With mild esophagitis, it is necessary to confirm the presence of pathological reflux. To confirm the effect of reflux on the esophageal mucosa, it is offered to use the term 'microscopic esophagitis'. It allows differentiating the non-erosive forms of GERD and functional disorders of the esophagus. The Lyon Consensus returned the concept of the gold standard for GERD diagnosis, which is based on confirmation of the presence of pathological acidic gastroesophageal reflux and the connection of subjective symptoms with reflux. Convincing data include results of pH-measurements or pH-impedance measurements, which showed the duration of pH in the esophagus < 4 more than 6% of the time of examination. An important result of the Lyon Consensus became the assessment of the state of the gastroesophageal transition and esophageal motility. High-resolution manometry is recognized as the leading method. GERD is characterized by a wide range of symptoms, variable response to treatment, heterogeneous pathogenesis, and a variety of mechanistic phenotypes. The key outcome of the study – the exclusion/confirmation of GERD and making adjustments to the treatment regimen. Optimal examination of patients who have not achieved an adequate response to GERD therapy includes esophagogastroduodenoscopy, pH-measurements/pH-impedance measurements against the background of proton pump inhibitor therapy twice a day, and high-resolution manometry.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, proton pump inhibitor, the impedance measurement, manometry