

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Gastroesophageal reflux disease: etiology, pathogenesis, diagnostics and differential diagnosis

Simona Petkutė¹, Brigita Klimbytė¹, Vytautas Steponavičius¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas*

Abstract

Gastroesophageal reflux is a physiological phenomenon, which occurs when contents of stomach flow back to the esophagus. If the reflux is severe, damages esophageal mucosa and causes unpleasant symptoms, it becomes a pathology, which is called gastroesophageal reflux disease (GERD). Etiopathophysiology of this disease is multifactorial and includes dysfunction of crural diaphragm, damaged acute anatomical angle of gastroesophageal junction and decreased tone of lower esophageal sphincter. Increased intraabdominal and intragastric pressure, elevated acidity of the refluxate and impaired protective mechanisms of esophageal mucosa also play a role in the pathogenesis of GERD. The disease can manifest in esophageal and non-esophageal symptoms, which can imitate other gastroenterological, cardiovascular or respiratory conditions. Differential diagnosis of GERD strongly relies on symptoms and thorough clinical examination. If symptoms are atypical (such as chest pain or discomfort) cardiovascular examination should be performed to exclude ischaemic heart disease and aortic aneurysm. If the diagnosis remains unclear, thorough invasive investigation of esophagus and stomach must be performed to objectively confirm GERD or exclude other gastroenterological diseases. If atypical symptoms mimic respiratory conditions and include cough, wheezing, hoarseness, lump sensation in the throat, respiratory function tests, allergological and otolaryngological examination should be performed.

Keywords: Gastroesophageal reflux, Gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus, erosive and non-erosive GERD.

Gastroezofaginio refliuksa liga: etiologija, patogenezė, diagnostika ir diferencinė diagnostika

Simona Petkutė¹, Brigita Klimbytė¹, Vytautas Steponavičius¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas

Santrauka

Gastroezofaginis refliuksas – fiziologinis skrandžio turinio grįžimas per gastroezofaginę jungtį atgal į stemplę. Kai refliuksas sukelia stemplės gleivinės pažeidimą ar sąlygoja besitęsiančius nemalonius klinikinius simptomus, ši būklė vadinama gastroezofaginio refliuksa liga (GERL). Ligos išsivystymo mechanizmas – daugialypis, kurio svarbiausi komponentai – diafragmos patologija, pakitęs anatomicinis kampas gastroezofaginėje jungtyje bei apatinio stemplės rauko disfunkcija. Taip pat patogenezėje svarbus intraabdominalinio ir intragastrinio slėgio padidėjimas, sumažėjęs skrandžio turinio pH bei susilpnėję stemplės gleivinės apsauginiai veiksniai. Liga pasireiškia spektru nemalonių ezofaginių ir neezofaginių simptomų, galinčių apimti ne tik virškinamąjį traktą, bet ir imituoti kitų organizmo sistemų sutrikimus. Diferencinės GERL diagnostikos principai remiasi pradiniu simptomų bei klinikinio vaizdo įvertinimu. Kylant abejonėms dėl diagnozės, atliekamas ištyrimas kardiovaskulinėms būklėms (išeminei širdies ligai, aortos aneurizmai) atmesti, taip pat išsamus instrumentinis virškinimo sistemos tyrimas, siekiant patvirtinti GERL ar kitą gastroenterologinę patologiją. Kai liga pasireiškia atipiniais simptomais, primenančiais kvėpavimo takų ligas (dusuliu, švokštimu, kosuliu, gerklės skausmu, užkimimu), atliekami papildomi tyrimai: alergologiniai testai, otorinolaringologinis ir kvėpavimo funkcijos ištyrimas.

Raktažodžiai: Gastroezofaginis refliuksas, Gastroezofaginio refliuksa liga (GERL), Barrett'o stemplė, erozinė ir neerozinė GERL.

Ižanga

Gastroezofaginis refliuksas – skrandžio turinio grįžimas atgal į stemplę. Nedidelio laipsnio refliuksas, nesukeliantis jokių simptomų ar gleivinės pažeidimo, yra laikomas fiziologiniu, stemplės gleivinė paprasčiausiai apivalo nuo rūgštaus refliuksato. Tačiau refliuksui esant dažnam ar užsitęšiant ilgai, skrandžio rūgštis bei pepsinas gali pažeisti stemplės gleivinę. Tokia būklė yra vadinama gastroezofaginio refliuksa liga (GERL). Epidemiologiniais duomenimis, pastaruosius 20 metų sergamumas GERL auga, ypač vakarų valstybėse, ligos paplitimas siekia iki 27,8% Jungtinėse Amerikos Valstijose bei iki 25,9% Europoje [1]. Blogiausiu atveju, pastovi gleivinės pažeida gali sąlygoti epitelio metaplaziją, kitaip dar vadinamą Barrett'o stemple, vėliau – ląstelių supiktybėjimą ir galų gale – stemplės adenokarcinomą [2], dėl to ši iš pažiūros paprasta ir nepavojinga liga reikalauja adekvataus ir savalaikio gydymo. Diagnostiką apsunkina atipinės ligos formos, kai GERL pasireiškia neezofaginiaisiais simptomais. Kadangi refliuksas gali imituoti kitas ligas, kurios iš pirmo žvilgsnio nėra asocijuojamos su GERL, reikalinga tiksli diagnostika, kartais reikalaujanti daugelio įvairių profilių specialistų tyrimų [3].

Etiologija ir patogenezė

Pagrindinė priežastis, sąlygojanti GERL, yra gastroezofaginio barjero pažeidimas. Šį barjerą sudaro 3 komponentai:

- 1) Diafragmos kojyčių tonusas,
- 2) Hiso kampas – smailus anatomicinis kampas tarp stemplės ir skrandžio,
- 3) Apatinio stemplės rauko tonusas.

Jei vienas ar daugiau iš komponentų yra pažeidžiami ir neatlieka savo funkcijos, skrandžio turinys grįžta dažniau ir stemplėje užsilaiko ilgiau [4]. Klinikinėse studijose nustatyta, jog GERL statistiškai reikšmingai susijęs su didele stemplės išvarža [5], kas įrodo diafragmos svarbą išlaikant nepažeistą gastroezofaginio barjero funkciją. Smailus Hiso kampas veikia kaip vožtuvas gastroezofaginėje jungtyje ir trukdo refliuksatui grįžti į stemplę. 2015 metais Tokijo Nihon universiteto ligoninėje atliktame tyrime nustatyta, jog pacientai, kuriems atlikta ezofagogastrektomija, po operacijos jautė daug ryškesnius GERL simptomus nei pacientai, kuriems papildomai buvo atlikta ir Hiso kampo rekonstrukcija [6]. Apatinio stemplės rauko funkcijos sutrikimo mechanizmai yra subtilesni ir nėra iki galo išaiškinti. Normaliai, tam, kad iš skrandžio būtų pašalintas dujų perteklius, raukas periodiškai nevalingai atsipalaiduoja. Šie atsipalaidavimo periodai GERL sergančių pacientų stemplėje fiksuojami ilgesni bei pasitaiko dažniau. Taip pat yra manoma, jog tam tikri produktai, tokie kaip šokoladas, kofeinas ar riebalai, gali mažinti apatinio stemplės rauko tonusą [7-9].

Kitas svarbus GERL mechanizmas – padidėjęs intraabdominalinis ir intragastrinis spaudimas, paskatinantis refliuksato grįžimą į stemplę. Tai paaikškina didesnį ligos paplitimą tarp nutukusių žmonių, nėščiąjų, taip pat simptomų sustiprėjimą atliekant fizinius pratimus po valgio. Remiantis šiuo mechanizmu, GERL gali sukelti ir netinkamos aprangos dėvėjimas bei funkcinis ar organinis skrandžio evakuacijos sutrikimas [10].

GERL išsivystyme vaidmenį atlieka ir padidėjęs refliuksato rūgštingumas (nustatomas apie 15% GERL pacientų) bei padidėjęs gleivinės jautrumas. Rūgštingi maisto produktai, kurių poveikis apatiniam stemplės rauko tonusui nėra įrodytas, gali paaštrinti ligos simptomus [3]. Šis mechanizmas paaiškina skrandžio rūgštingumą mažinančių antacidinių vaistų, skirtų GERL simptomams gydyti, teigiamą terapinį poveikį [1]. Stemplės gleivinės jautrumą mažina apsauginiai veiksniai: pakankama seilių ir stemplės gleivinės liaukų sekreto produkcija, normali stemplės peristaltika, adekvati kraujotaka ir ląstelių regeneracija. Esant sutrikusiems apsauginiams mechanizms, taip pat padidėja gleivinės pažeidimo ir GERL pasireiškimo rizika [3]. Šiuo ligos išsivystymo mechanizmu paaiškinamas gleivinę padengiančių ir taip ją saugančių alginatų, naudojamų GERL simptomams gydyti, teigiamas terapinis poveikis [1].

Visi šie GERL išsivystymo mechanizmai gali būti sutrikdomi dėl tam tikrų medikamentų poveikio. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), anticholinerginiai vaistai ir ksantinai – vieni dažniausių, siejamų su GERL, tačiau gastroezofaginį refliuksą kaip šalutinį poveikį gali sukelti ir adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, kai kurie psichiatriniai vaistai (antidepresantai, trankviliantai, neuroleptikai), dopaminas bei progesteronas [3].

Diagnostika ir diferencinė diagnostika

Straipsnyje išsamiau aprašomi svarbiausi GERL diagnostikos aspektai – klinika bei instrumentinė diagnostika. Taip pat aptariamos dažniausios diferencijuojamos patologijos bei joms atmesti ar patvirtinti reikalingi instrumentiniai tyrimai.

Klinika

GERL simptomai skirstomi į dvi grupes: ezofaginiai ir neezofaginiai, pagal tai ir pati liga skirstoma į tipinę bei atipinę GERL.

Dažniausi ezofaginiai simptomai yra rėmuo, rūgštingo refliuksato atpylimas, skausmas ir diskomfortas už krūtinkaulio ar epigastrije, pykinimas, sunkus ar skausmingas rijimas, padidėjusi seilių produkcija [3].

Atipinė GERL pasireiškia simptomais, kurie gali imituoti įvairių kitų organizmo sistemų sutrikimus. Dažniausi neezofaginiai simptomai yra sausas kosulys, užkimimas, gerklės sausumo pojūtis, kašnio jausmas gerklėje [11], švokštimas, dusulys, krūtinės skausmas [12]. Taip pat svarbus yra simptomų pasireiškimo laikas: GERL atveju simptomai dažniausiai atsiranda ryte. Matomas simptomų ryšys ir su mitybos įpročiais, stresu bei anksčiau minėtais veiksniais, kurie svarbūs ligos patogenezai (riebus maistas, sportas po valgio, netinkami rūbai, valgymas prieš miegą, nutukimas).

Remiantis spektru įvairiausių simptomų, GERL diferencijuojama nuo kitų galimų ligų ir būklių:

- Kitos kilmės stemplės uždegimas: kandidozinis, herpes, eozinofilinis ezofagitas, fizinių veiksmų (radiacijos) sukeltas bei tiesioginis cheminių medžiagų (vaistų) pažeidimas.
- Piktybiniai navikai: stemplės vėžys, limfoma, tarpuplaučio navikai.
- Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligos: opa, funkciniai sutrikimai.
- Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos: išeminė širdies liga, aortos aneurizma [3].
- Kvėpavimo takų ligos: kitos kilmės lėtinis laringitas, faringitas bei astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga [11 – 12].

- Kitos būklės: stemplės sklerodermija, stemplės raumenų spazmas, funkcinės stemplės ligos, psichinės ligos [3].

Instrumentiniai tyrimai

Pagrindiniai GERL ligos diagnostikai bei diferencinei diagnostikai naudojami instrumentiniai tyrimai apima kvėpavimo sistemos bei viršutinio virškinamojo trakto tyrimus.

1. Virškinimo sistemos tyrimai:

1.1. FEGDS

Endoskopinis viršutinės virškinamojo trakto dalies tyrimas leidžia vizualiai įvertinti gleivinės pakitimus, paimti tiriamąją medžiagą pasėliui, jei įtariamas infekcinės kilmės gleivinės pažeidimas, bei atlikti biopsiją. GERL atveju, FEGDS tyrimo metu gali būti matomos neabejotinos ilgalaikio patologinio reflukso pasekmės - distalinės stemplės dalies erozijos (būdingos erozinei GERL), Barrett'o stemplė, peptinės striktūros [13]. Gleivinė gali būti apžiūrima naudojant baltą arba siauro pluošto „mėlynąją“ šviesą, kuri padeda dar geriau vizualiai diferencijuoti gleivinės ląstelių ir kraujagyslių tinklo pokyčius [2]. Kai stemplėje nestebima erozijų, įtariama neerozinė GERL, kuri sudaro 50-85% visų ligos atvejų [14]. Šis tyrimas GERL diferencinėje diagnostikoje – svarbus įrankis ir kitoms viršutinio virškinamojo trakto ligoms, tokioms kaip skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opa bei navikai, atmesti [3]. Nors tam tikri FEGDS radiniai gali būti kliniškai reikšmingi ir leidžia patvirtinti GERL diagnozę, tyrimo jautrumas yra žemas, ir, nesant specifinių pakitimų, diagnozei patvirtinti reikalingi kiti tyrimo metodai [15].

1.2. Biopsija

Biopsijos pagalba yra nustatomos GERL komplikacijos: endoskopijos metu aptikus pakitimus, būdingus Barrett'o stemplei, paimama medžiaga histologiniam tyrimui ir pagal rastą epitelio displaziją vertinama supiktybėjimo rizika [2]. Tačiau esant makroskopiniam Barrett'o stemplės įtarimui, būdinga žarninė metaplazija histologiškai randama tik 50% atvejų [15]. Biopsija taip pat svarbi diferencinėje GERL diagnostikoje: remiantis ROMOS IV kriterijais, FEGDS metu paimto bioptato histologinis tyrimas gali patikimai atmesti ar patvirtinti eozinofilinio ezofagito diagnozę [16]. Taip pat gali būti vertinami bioptato specifiniai histologiniai elementai (bazinių ląstelių hiperplazija, tarpląsteliniai tarpai, intraepitelinės uždegiminės ląstelės, nekrozė ir erozijos) bei jų pokytis po GERL gydymo, taip neerozinę GERL diferencijuojant nuo funkcinių stemplės sutrikimų [17]. Tačiau mikroskopiniai gleivinės ląstelių pakitimai nekomplikuotos GERL atveju yra subtilūs ir kliniškai nėra labai reikšmingi, dėl to histologinis bioptato tyrimas svarbesnis diferencinei kitos kilmės ezofagito, skrandžio opos, piktybinių navikų bei GERL komplikacijų – epitelio metaplazijos ir displazijos diagnostikai [3, 15].

1.3. Rentgenokontrastiniai tyrimai

Rentgenokontrastinio stemplės ir skrandžio tyrimo metu, pacientas išgeria kontrastinės medžiagos, kurios pasiskirstymas vėliau fiksuojamas atliekant rentgeno nuotraukas. Šiais laikais tyrimą dažniausiai pakeičia endoskopija, tačiau rentgenokontrastinis tyrimas lieka svarbus diferencinėje diagnostikoje kaip įrankis diafragmos stemplinės angos skrandžio išvaržai, striktūroms, fistulėms ar nepraeinamumui diagnozuoti [18]. Taip pat kontrastinė

ezofagografija gali parodyti ir funkcinius stemplės pokyčius bei tam tikrus motorikos sutrikimus. Dažniausiai šis paprastas ir pigus tyrimas atliekamas, kai nėra galimybės atlikti endoskopijos, kai vyraujantis simptomas yra disfagija, yra įtariamos GERL komplikacijos [19].

1.4. Stemplės manometrija

Manometrijos tyrimu yra įvertinama stemplės motorinė funkcija: į stemplę įvedamas kateteris, turintis jutiklius, matuojančius slėgio pokyčius stemplėje. Pacientui ryjant, įvertinama viršutinio bei apatinio stemplės rauko veikla bei stemplės peristaltika. Stemplės manometrija dažniausiai atliekama esant disfagijai bei nekardinės kilmės krūtinės skausmui, kurio galima priežastis – GERL [20]. Taip pat tyrimas naudingas jaučiant GERL simptomus, kai pacientui įtariama ar diagnozuota sisteminė jungiamojo audinio liga, nes stemplės motorikos pažeidimas gana dažnas esant sisteminiai audinių sklerozei [21].

1.5. Stemplės pH-metrija ir impedansometrija

Šių tyrimų paskirtis – tiesiogiai matuoti skrandžio turinio grįžimą į stemplę. Tai svarbiausia neerozinės GERL formos diferencinei diagnostikai – kai endoskopiniu tyrimu neįmanoma įvertinti reflukso sukulto gleivinės pažeidimo, taip pat kai paskyrus GERL gydymą nėra teigiamo terapinio efekto (neigiamas protonų siurblio inhibitorių (PSI) testas) [3]. Pacientui į stemplę įvedamas pH-metrijos ir impedansometrijos kateteris, kuris paliekamas mažiausiai 24 valandoms. Kateteryje esantys davikliai fiksuoja pH bei varžos pakitimus stemplėje. Tyrimo metu nustatomas reflukso rūgštingumas, taip pat įvertinama, ar reflukso epizodų trukmė bei dažnis siekia patologijos ribą. Registruojami duomenys derinami su paciento simptomų pasireiškimu, kas leidžia nuspręsti, ar

simptomus sąlygoja gastroezofaginio reflukso epizodai [15, 22].

2. Kvėpavimo sistemos tyrimai

2.1. Otorinolaringologinis ištyrimas:

Atipinei GERL diagnozuoti gali prireikti ir otorinolaringologinio ištyrimo, kurio metu fiksuojami lėtinio faringito bei laringito požymiai. Faringoskopijos metu, esant gleivinės sudirgimui dėl pasikartojančio reflukso, gali būti stebimas užpakalinės ryklės sienelės bei žiočių lankų paraudimas. Kitoms simptomų priežastims atmesti atliekama išsami visų ryklės aukštų apžiūra lanksčiu endoskopu - fibroendoskopija. Vyraujant balso pokyčiams, galimai sąlygotiems GERL, atliekama gerklų apžiūra veidrodėliu (netiesioginė laringoskopija) arba lanksčiu endoskopu (tiesioginė laringoskopija). Balso plyšys GERL atveju matomas paraudęs, didžiausi pokyčiai fiksuojami užpakalinėje dalyje, kur gerklos yra arčiausiai stemplės: stebimi paburkę vedeginiai gumburai, tarpvedeginė zona paraudusi, toje vietoje matomas uždegiminis volelis. Taip pat įvertinama, ar balso klostėms fonacijos metu netrukdo susiglausti ant jų susiformavę dariniai, kurie gali būti GERL išprovokuoti (pavyzdžiui, kontaktinė balso stygų granuloma) arba kitos kilmės. Subtilesniems balso klosčių pokyčiams, galimai sąlygojantiems balso pakitimus, fiksuoti ir diferencijuoti gali būti atliekama vaizdo laringostroboskopija, kurios metu matomas balso klosčių judėjimo sutrikimas [11].

2.2. Pulmonologinis ištyrimas:

Retesniais atvejais, įtariant, jog GERL gali būti astmos simptomų priežastis, šioms dvejoms patologijoms diferencijuoti yra atliekami plaučių funkcijos tyrimai – spirometrija su bronchų dilataciniu mėginiu. Pacientas į specialų prietaisą

yra paprašomas atlikti įprastus ar forsuočius kvėpavimo veiksmus, iš gautų duomenų išvedami rodikliai, kurie objektyviai apibūdina kvėpavimo funkciją. Svarbiausi rodikliai – FEV₁ (forced expiratory volume – forsuočius iškvėpimo tūris), VC (vital capacity – gyvybinė plaučių talpa) taip pat šių rodiklių santykis, bei pokytis pavartojus bronchodilatorių. Astmai būdingas FEV₁/VC ar FEV₁ sumažėjimas žemiau amžiui nustatytos normos ribos. Jei pavartojus bronchodilatorių FEV₁ rodiklis pagerėja ≥ 12 proc. arba ≥ 200 ml, taip pat patvirtinama bronchinės astmos diagnozė. Astmos diagnozei patvirtinti taip pat svarbu užfiksuoti plaučių funkcijos kintamumą paros bėgyje pikmetro pagalba, atlikti fizinio krūvio ar kitus provokacinius mėginius bei įvertinti alerginę būklę – atlikti odos dūrio mėginius ir specifinių IgE serume tyrimus [12].

GERL diagnozei patvirtinti bei kitoms galimoms būklėms atmesti gali būti naudojamas žemiau pateiktas apibendrintas supaprastintas algoritmas [3, 11-12]:

1. Klinikinio vaizdo vertinimas: klinikai atitinkant tipinę GERL, diagnozė nustatoma remiantis simptomais, išsamiau klinikiniu ištyrimu, vertinamas atsakas į vaistus (PSI testas);
2. Neinvazyvūs tyrimai pagrindinėms diferencijuojamoms būklėms atmesti:
 - a. Krūtinės rentgenograma;
 - b. Širdies ir kraujagyslių sistemos ištyrimas: elektrokardiografija, echokardioskopija, krūvio testai.
3. Išsamus stemplės bei skrandžio ištyrimas:
 - a. Rentgenokonstrastinis stemplės tyrimas;
 - b. Fibroezofagogastroduodenoskopija (FEGDS);
 - c. Stemplės impedanso ir pH-metrija;
 - d. Stemplės manometrija.
4. Kitų būklių paieška, išliekant neaiškiai diagnozei:

- a. Stemplės biopsija;
- b. Otorinolaringologinis ištyrimas;
- c. Pulmonologinis ištyrimas;
- d. Alergologiniai testai;
- e. Psichiatrinis ištyrimas.

Apibendrinimas

GERL – dažna, tačiau tik iš pažiūros paprasta patologija. Tam tikri patogeneziniai mechanizmai nėra iki galo išaiškinti, o įvairi klinikinė raiška gali klaidinti. Esant tipiniams simptomams, diagnozė ir be specifinių tyrimų dažniausiai nustatoma teisingai, tačiau esant atipiniam pasireiškimui, net ir išsami instrumentinė diagnostika negali visiškai paneigti ar patvirtinti GERL diagnozės. Tokiu atveju svarbu įvertinti simptomus, galimas jų priežastis ir išsivystymo mechanizmus, derinti juos su gretutinėmis būklėmis, išsamaus ir visapusiško instrumentinio ištyrimo bei taikyto gydymo rezultatais.

Literatūros šaltiniai

1. MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:41-52.
2. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. *Mo Med.* 2018;115(3):211-213
3. Adamonis, K., Bierontienė D., Denapienė G., Garalevičius R., Irnius A., Ivanauskas A., Jančorienė L., Jonaitis L. V., Kazėnaitė E., Kiudelis G. et al. Klinikinė gastroenterologija. 4-oji patais. ir papild. laida. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, 2010.
4. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 12):S1594-S1601.

5. Franzén T, Tibbling L. Is the severity of gastroesophageal reflux dependent on hiatus hernia size?. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1582-1584.
6. Tomita R. Surgical techniques to prevent reflux esophagitis in proximal gastrectomy reconstructed by esophagogastrostomy with preservation of the lower esophageal sphincter, pyloric and celiac branches of the vagal nerve, and reconstruction of the new His angle for early proximal gastric cancer. *Surg Today.* 2016;46(7):827-834.
7. Murphy, Daniel W., and Donald O. Castell. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *American Journal of Gastroenterology* 1988; 83(6):633-636.
8. Becker, D. J., Sinclair, J., Castell, D. O., & Wu, W. C. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *American Journal of Gastroenterology* 1989;84(7):782-786.
9. Sidhu A.S., Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(7):985-990.
10. Orr, William C. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005;17(1):113-120.
11. Pribušienė R., Uloza, V., Balsevičius T., Kuzminienė, A., Ulozienė I., Vaitkus S. *Klinikinė otorinolaringologija: vadovėlis.* Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2019.
12. Sakalauskas R., Danila E., Malakauskas K., Zablockis R., Bagdonas A., Biekšienė K., Blažienė A., Kiziela A., Kvedarienė V., Leišytė P. et al. *Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas.* Kaunas: Vitae Litera, 2015.
13. Roman S., Gyawali C. P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., Vela M., Tutuian R., Tatum R., Sifrim D. 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;29:1–15.
14. El-Serag H.B. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion.* 2008;78 Suppl 1:6-10.
15. Gyawali C.P., Kahrilas P. J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A. J. P. M., Vaezi M., Sifrim D., Fox M. R., Vela M. F. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-1362.
16. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368–79.
17. Vela M. F., Craft B. M., Sharma N., Freeman J., Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844–50.
18. Levine M. S., Rubesin S. E., Laufer I. Barium studies in modern radiology: do they have a role? *Radiology.* 2009;250(1):18-22.
19. Debi U., Sharma M., Singh L., Sinha A. Barium esophagogram in various esophageal diseases: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* 2019;29(2):141–154.
20. Pandolfino J. E., Kahrilas P. J., American Gastroenterological Association. AGA technical review on the clinical use of

esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128:209.

21. Aggarwal N., Lopez R., Gabbard S., Wadhwa N., Devaki P., Thota P. N. Spectrum of esophageal dysmotility in systemic sclerosis on high-resolution esophageal manometry as defined by Chicago classification. 2017;30(12):1-6.
22. Streets C. G., DeMeester T. R. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:14–22.