

II место конкурса «Человек и лекарство» РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ 24-ЧАСОВОЙ pH-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ ПИЩЕВОДА В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Кукушкина М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А.

ФГБУ Научно-исследовательский институт питания РАМН, г. Москва

Кукушкина Мария Дмитриевна

E-mail: sunnysister@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинированной 24-х часовой pH-импедансометрии пищевода и ее роли в диагностике эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной (НЭРБ) форм рефлюксной болезни.

Материалы и методы. Обследовано 47 пациентов. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациенты разделены на 2 группы: 31 пациент — с НЭРБ (11 мужчин и 20 женщин), 18 — с ЭРБ (7 мужчин и 11 женщин). Всем пациентам проведена комбинированная 24х-часовая pH-импедансометрия пищевода при помощи амбулаторного pH-импеданс рекордера MMS Ohmega (MMS, Нидерланды) с использованием многоразовых зондов (6 каналов импеданс, 2 канала pH). Пищеводный датчик pH располагался на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера. При оценке результатов учитывалось количество кислых, слабокислых и некислых рефлюксов, величина индекса DeMeester, а также количество жидких и смешанных рефлюксов.

Результаты. Согласно полученным результатам, в группе пациентов с ЭРБ регистрируется значимо больше кислых рефлюксов (34 ± 7 против 23 ± 5 , $p < 0,01$) и более высокие значения DeMeester индекса (24 ± 4 против 10 ± 1 , $p = 0,01$), чем у пациентов с НЭРБ. Как оказалось, у 62% пациентов с НЭРБ DeMeester индекс регистрировался как нормальный (менее 14,72). При сравнении общего количества рефлюксов, зафиксированных только pH-датчиками и с помощью импедансометрии, получено достоверное различие в группе с НЭРБ (23 ± 5 против 46 ± 7 , $p = 0,01$) и не получено различий в группе пациентов с ЭРБ (34 ± 7 против 55 ± 15 , $p > 0,05$). Среднее количество кислых рефлюксов у пациентов с ЭРБ было выше, чем у пациентов с НЭРБ, но незначительно (38 и 21 соответственно, $p = 0,08$). Сходные данные получены относительно количества слабокислых (23 и 24) и некислых (2 и 3) рефлюксов. Также оценивалось число жидких (15 и 9) и смешанных (49 и 39) рефлюксов в исследуемых группах, достоверных различий по этим показателям не получено.

Выводы. С помощью комбинированной 24-часовой pH-импедансометрии пищевода выявляется значимо большее количество рефлюксов у пациентов с НЭРБ по сравнению с некомбинированным методом (суточной pH-метрией). Для пациентов с НЭРБ количество кислых рефлюксов и индекс DeMeester не являются диагностически значимыми.

Ключевые слова: комбинированная 24-часовая pH-импедансометрия пищевода; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; индекс DeMeester.

SUMMARY

Aim: to assess diagnostic value of 24-hour oesophageal combined pH impedance monitoring in erosive (ERD) and non-erosive reflux disease (NERD).

Methods: In 31 (11 males and 20 females) NERD and 18 (7 males, 11 females) ERD patients 24-hour oesophageal pH/impedance monitoring using ambulatory pH-recorder MMS Omega system (MMS, Netherlands) was performed. Data obtained from pH probe, located 5 cm above gastro-oesophageal junction and from 6 impedance probes were analyzed separately. Numbers of acid, non-acid and weakly acid refluxes as well as DeMeester index were calculated. Number of liquid and mixed liquid/gas refluxes was noted.

Results: In patients enrolled to the ERD group the number of registered acid refluxes was higher than in NERD group (34 ± 7 vs 23 ± 5 , $p < 0.01$). The values of DeMeester index were also higher in ERD (24 ± 4 vs 10 ± 1 , $p = 0.01$). In 62% of NERD patients the values of DeMeester index were normal (< 14.72). When number of registered gastro-oesophageal refluxes were analyzed separately for pH and impedance probes it was revealed that in NERD group these numbers differed significantly (23 ± 5 vs 46 ± 7 , $p = 0.01$) while in ERD group the numbers of detected refluxes did not differ (34 ± 7 vs 55 ± 15 , $p > 0.05$). Mean number of acid refluxes was non-significantly higher in the ERD group: (38 vs 21 , $p = 0.08$). No statistically significant difference was found between ERD and NERD groups according to the mean number of weak acid (23 vs 24), non-acid (2 vs 3), liquid (15 vs 9) and mixed (49 vs 39) refluxes.

Conclusions: Combined 24-hour pH/impedance monitoring is able to detect significantly higher number of gastroesophageal refluxes than pH-monitoring alone in patients with non-erosive form of GERD. For patients with NERD number of non-acid refluxes as well as DeMeester index should not be used to confirm the diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое заболевание, которое существенно снижает качество жизни пациентов за счет характерных симптомов — изжоги и регургитации [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что симптомы заболевания с частотой не менее одного раза в неделю испытывают 15–20% взрослого населения развитых стран [2–4]. Высокая социальная значимость болезни обусловлена возможностью развития осложнений заболевания — кровотечений из эрозий и язв пищевода, формирование пептических стриктур, пищевода Барретта и в ряде случаев аденокарциномы пищевода, что может обусловить инвалидизацию и смертность больных [4; 5]. В патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны с развитием регулярно повторяющихся забросов кислого желудочного содержимого в пищевод, что приводит к возникновению типичных симптомов ГЭРБ, повреждения слизистой оболочки пищевода и в ряде случаев — возникновению внепищеводных проявлений заболевания [5–7]. Суточное мониторирование рН является основным методом, используемым для выявления гастроэзофагеальных рефлюксов и подтверждения диагноза ГЭРБ. Однако чувствительность рН-зондов в определении единичных рефлюксов, по данным разных авторов, составляет от 50 до 98% [8]. Новые методы обследования, в частности комбинированная 24-часовая пищеводная рН-импедансометрия, являются более чувствительными методами обследования, которые позволяет выявить не только кислый гастроэзофагеальный рефлюкс, но также и его наличие при слабокислых или нейтральных значениях рН рефлюксата. Однако роль комбинированной 24-часовой топографической рН-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических

форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни до настоящего времени изучена недостаточно. Поэтому целью настоящей работы явилось определение роли комбинированной 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН. В исследование включено 49 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (18 мужчин, 31 женщина, средний возраст $47 \pm 2,3$ года), давших информированное согласие на обезличенную обработку данных обследования в научных целях. Диагноз ГЭРБ устанавливался на основании характерной клинической картины (жалобы на наличие изжоги и отрыжки кислым не менее 2 раз в неделю). Пациенты, получавшие сопутствующую терапию препаратами группы НПВС, блокаторами кальциевых каналов, нитратами, в исследование не включались.

Всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование пищевода при помощи видеогастроскопа *GIF-H180 EVIS Excera II (Olympus, Япония)*. Оценка изменений слизистой оболочки пищевода проводилась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999 года [12]. В зависимости от наличия эзофагита все пациенты разделены на 2 группы: первую группу составил 31 пациент с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) (11 мужчин, 20 женщин, средний возраст 43 ± 3 года), вторую группу — 18 больных (7 мужчин, 11 женщин, средний возраст 53 ± 4 года) с эрозивным эзофагитом (ЭРБ).

Суточная рН-импедансометрия пищевода проводилась всем пациентам при помощи амбулаторного

pH-рекордера *MMS Omega* (MMS, Нидерланды) с использованием многоканальных зондов (6 каналов импеданс, 2 канала pH). Зонды устанавливались по стандартной методике, при этом пищеводный датчик pH располагался на 5 см выше верхней границы нижнего пищевода сфинктера, которая определялась при помощи высокоразрешающей манометрии пищевода. Анализ результатов исследования проводился по стандартному протоколу [9; 10]. Оценивались количество рефлюксов, время с pH менее 4 в течение суток, результаты автоматизированного расчета индекса DeMeester (значения индекса рассчитывались по стандартной методике, предложенной L. F. Johnson, T. R. DeMeester, 1986) [11].

Для определения роли комбинированной 24-часовой pH-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни нами проведено сравнение фиксируемого количества гастроэзофагеальных рефлюксов (наличие которых определялось на основании снижения pH в нижней трети пищевода до значений меньше 4 длительностью не менее 5 секунд), а также количества рефлюксов, выявляемых при помощи пищеводной импедансометрии (на основании регистрации отклонений значений импеданса на 50% и более от базового уровня, при наличии ретроградного распространения изменений значений импеданса в пищеводе).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи стандартных прикладных программ *Statistica 6.0* (StatSoft, США, 2002) и *MS Excel 2003* (Microsoft, США, 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты суточного мониторинга pH в группах больных с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ представлены в *табл. 1*.

Как видно из представленных данных, у пациентов с НЭРБ все оцениваемые параметры суточного мониторинга pH в нижней трети пищевода были значительно меньше, чем в группе ЭРБ. При этом в большинстве случаев регистрируемые результаты не позволяли подтвердить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса у конкретного пациента с неэрозивной формой ГЭРБ. У 18 из 29 пациентов с НЭРБ (62%) отмечалось нормальное значение индекса DeMeester ($< 14,72$).

В то же время количество рефлюксов, выявленных при помощи 24-часовой внутрипищеводной импедансометрии, позволяло выявить на 50% больше рефлюксов в группе НЭРБ и на 38% больше рефлюксов в группе ЭРБ (*табл. 2*). Соответственно выявляемое при помощи импедансометрии количество рефлюксов позволяло подтвердить наличие заболевания у пациентов с характерной клинической картиной в значительно большем количестве случаев, чем при проведении pH-метрии. У 19 из 47 пациентов (40%) по результатам pH-метрии количество рефлюксов не превышало нормальных значений.

На *рис. 1* (на цв. вклейке) представлена часть 24-часовой комбинированной pH-импедансометрии. Из 10 рефлюксов, регистрируемых при помощи импедансометрии пищевода, только 2 являются кислыми (pH в нижней трети пищевода меньше 4), которые регистрируются при помощи pH-метрии.

На *рис. 2* представлена характеристика регистрируемых гастроэзофагеальных рефлюксов согласно классификации, предложенной Castell, зарегистрированных в обеих группах больных при помощи 24-часовой pH-импедансометрии.

Как видно из представленных на *рис. 2* и 3 результатов, среднее количество как жидких, так и смешанных рефлюксов больше в подгруппе больных с ЭРБ. При этом число кислых рефлюксов в подгруппе больных ЭРБ в два раза превосходило таковое у больных НЭРБ. В то же время количество слабых и не кислых рефлюксов было сравнимо между этими подгруппами.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты настоящей работы свидетельствуют о значительных преимуществах, которые дает использование комбинированного исследования функции пищевода — пищеводной pH-импедансометрии по сравнению с некомбинированным мониторингом pH в нижней трети пищевода. Действительно, в клинической практике у части больных даже с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита и наличием симптомов ГЭРБ регистрируются нормальные результаты по данным суточного мониторинга pH в пищеводе. Так, по данным исследования с участием больных с эрозивной формой ГЭРБ было показано, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс на уровне нижней трети пищевода определялся лишь в 75% случаев [8]. Другие авторы отмечали, что чувствительность датчиков pH в обнаружении эпизодов одиночных рефлюксов составляет от 84 до 96% [21–24]. Считается, что чувствительность датчиков pH определяется целым комплексом факторов: частотой регистрации, порогом чувствительности, предельным диапазоном pH, в котором возможно измерение, возобновлением чувствительности датчика после предыдущего рефлюкса до появления следующего и пр. [25]. Несмотря на то что частотный режим, с которым работает оборудование, не влияет на время, в течение которого pH регистрируется на уровне менее 4, он определяет количество зарегистрированных эпизодов рефлюксов. Частота 1 Гц и более, то есть регистрация сигналов от датчика не реже 1 раза в секунду, является оптимальной. Большая часть

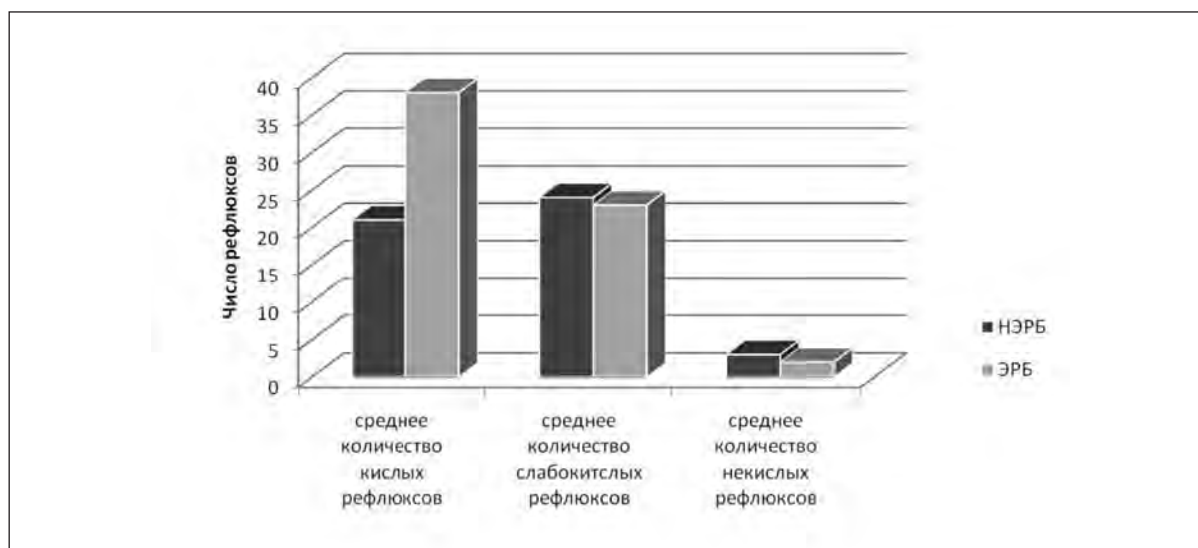


Рис. 2. Характеристика гастроэзофагеальных рефлюксов, зафиксированных при помощи импедансометрии в группах ЭРБ и НЭРБ. Кислые рефлюксы — при наличии снижения уровня рН в нижней трети пищевода менее 4, слабокислые рефлюксы — при значениях рН в диапазоне от ≥ 4 до < 7 , щелочные рефлюксы — при значения рН $\geq 7,0$.

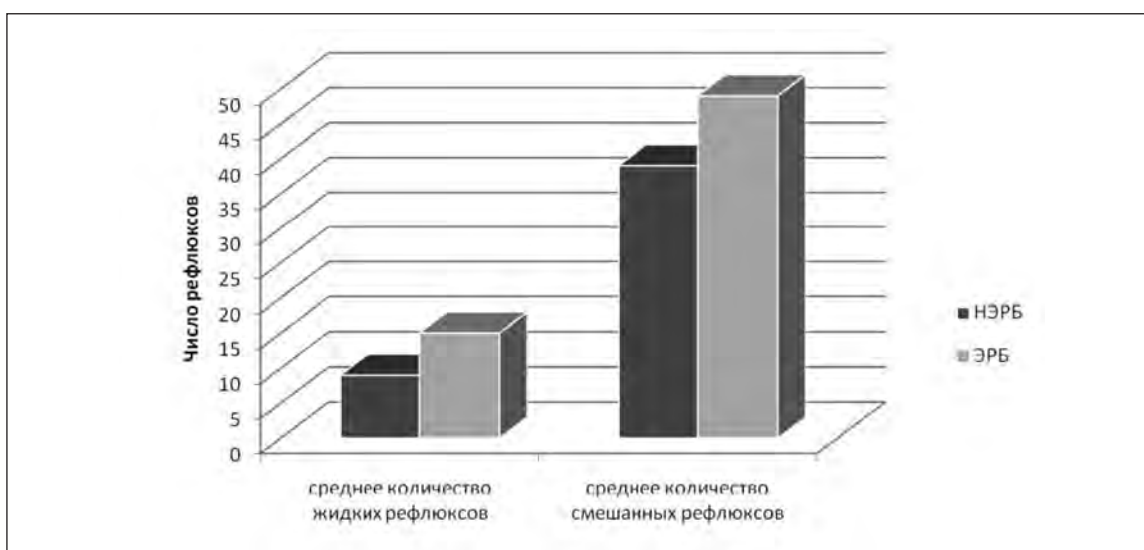


Рис. 3. Характеристика гастроэзофагеальных рефлюксов по составу, зафиксированных при помощи импедансометрии, в группах ЭРБ и НЭРБ.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ 24-ЧАСОВОЙ рН-МЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНОЙ И НЕЭРОЗИВНОЙ ФОРМАМИ ГЭРБ			
Показатель	НЭРБ (n = 31)	ЭРБ (n = 18)	p
Время рН < 4, мин/сут	40 ± 6	94 ± 14	0,01
Индекс DeMeester (M ± m)	10 ± 1	24 ± 4	0,01
Количество кислых рефлюксов (M ± m)	23 ± 5	34 ± 7	< 0,01

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫХ РЕФЛЮКСОВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ПРИ ПОМОЩИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ pH В НИЖНЕЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА И 24-ЧАСОВОЙ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ ИМПЕДАНСОМЕТРИИ			
Группы пациентов	Количество рефлюксов по данным pH-метрии ($M \pm s$)	Количество рефлюксов по данным импедансометрии ($M \pm s$)	p
НЭРБ	23 ± 5	46 ± 7	0,01
ЭРБ	34 ± 7	55 ± 12	$> 0,05$

оборудования для рутинной pH-метрии работает с частотой 0,25 Гц [26], однако, когда используется частота менее 1 Гц, чувствительность мониторинга pH в определении эпизодов рефлюксов падает пропорционально используемой частоте, поскольку кратковременные снижения значений pH не учитываются [27]. По-видимому, подобными техническими особенностями метода суточной pH-метрии отчасти обусловлены различия, выявленные между количеством рефлюксов, зарегистрированных при помощи pH-метрии и импедансометрии пищевода в обеих группах больных. В то же время эти различия оказались статистически значимыми лишь в группе больных с неэрозивной формой ГЭРБ. Более того, показатели суточной pH-метрии у большинства наших пациентов с этой формой заболевания оказались в пределах нормальных значений (табл. 1). Являются ли эти результаты неожиданными и возможно ли в полной мере опираться лишь на результаты исследования уровней закисления пищевода у этой группы больных?

Действительно, интерпретация результатов pH-метрии у больных неэрозивной формой ГЭРБ в клинической практике представляет наибольшую сложность, поскольку именно у них правильность трактовки данных исследования может повлиять на подтверждение диагноза ГЭРБ в спорных для диагностики случаях. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у пациентов с НЭРБ в значительно меньшем проценте случаев, чем у больных с наличием повреждений слизистой оболочки пищевода. Так, по данным недавно опубликованного исследования, в котором принимали участие пациенты с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ ($n = 120$), у которых диагноз заболевания устанавливался на основании выявления изжоги и отрыжки кислым с частотой более двух раз в неделю и результатов эндоскопического обследования, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (индекс DeMeester больше 14,72 и доля времени суток более 4% со значением pH в пищеводе менее 4) был выявлен у 31,9% больных в группе НЭРБ и у 47,1% больных в группе ЭРБ, при этом у 47% больных НЭРБ результаты 24-часовой

pH-метрии укладывались в пределы нормы [17]. Аналогичные результаты были получены ранее и другими авторами [18–20]. По полученным нами данным, патологический рефлюкс выявлялся у 25,8% больных с НЭРБ и у 61,1% больных в группе с ЭРБ, при этом у 62% больных НЭРБ результаты 24-часовой pH-метрии укладывались в пределы нормы. Подобные находки могут быть объяснены тем, что у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ уровень закисления пищевода не достигает «критических» значений, способных вызвать повреждения слизистой оболочки, видимых при эндоскопическом исследовании, однако является достаточным для того, чтобы вызвать симптомы заболевания [20]. Кроме того, у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ уровень закисления нижней трети пищевода, при котором возникают симптомы, может быть ниже (то есть симптомы у этих пациентов возникают уже при слабых значениях pH). Полученные нами результаты отчасти подтверждают данное предположение, учитывая, что результаты pH-метрии у большинства больных с неэрозивной формой ГЭРБ — как количество кислых рефлюксов, так и общие показатели закисления пищевода (длительность снижения pH менее 4 в нижней трети пищевода, индекс DeMeester) — укладывались в пределы нормальных значений. Также количество регистрируемых рефлюксов по данным импедансометрии было значительно больше (то есть рефлюксы, обуславливающие наличие симптомов и частоту их возникновения 2 и более раз в неделю, находились в области слабо- и некислых значений). Вероятно, чувствительность рутинного исследования кислотности в нижней трети пищевода оказывается недостаточно эффективной у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ, когда требуется выявить рефлюксы со значениями pH, находящимися в области слабых и некислых значений, и в этих случаях для верификации диагноза и назначения адекватного лечения при наличии возможности следует предпочесть использование комбинированного метода pH-импедансометрии пищевода.

Методы интегральной оценки кислотности пищевода (например, индекс кислотности пищевода, при расчете которого учитываются различные, в том числе слабокислые, значения pH в просвете пищевода), к сожалению, не нашли широкого применения [29]. В то же время комплексные показатели закисления пищевода, использующиеся рутинно, например индекс DeMeester, хотя и оценивают одновременно несколько параметров суточной pH-метрии (общее количество эпизодов снижения pH менее 4, количество эпизодов рефлюксов в вертикальном и горизонтальном положении тела больного, доля времени исследования со значениями pH менее 4, количество зарегистрированных снижений pH длительностью более 5 минут), в настоящее время считаются недостаточно эффективными вследствие невысокой чувствительности [28]. Кроме того, полученные нами данные свидетельствуют о том, что для пациентов с НЭРБ индекс DeMeester, по-видимому, не является диагностически значимым показателем, нормальные значения которого могут приводить к неправильной трактовке и ошибочной тактике ведения больного. Соответственно в диагностически трудных случаях (при наличии характерных

для ГЭРБ симптомов и в отсутствие выявляемых изменений по данным эндоскопического исследования) для верификации диагноза следует предпочесть исследование с возможностью одновременной регистрации как уровней закисления pH в нижней трети пищевода, так и значений импеданса.

ВЫВОДЫ

Комбинированная 24-часовая pH-импедансометрия пищевода позволяет зафиксировать достоверно большее количество рефлюксов в группе с НЭРБ по сравнению со стандартной суточной pH-метрией пищевода.

В группе больных с эрозивной формой ГЭРБ количество гастроэзофагеальных рефлюксов, регистрируемых при помощи стандартной суточной pH-метрии и комбинированной 24-часовой топографической pH-импедансометрии пищевода, является сопоставимым.

Учитывая диагностическую ценность каждого конкретного рефлюкса, независимо от его pH, комбинированная 24-часовая pH-импедансометрия пищевода является более эффективным методом диагностики ГЭРБ, чем некомбинированный метод, особенно для неэрозивной формы.

ЛИТЕРАТУРА

- Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population — the Calixanda study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1725–1733.
- Исаков В. А., Морозов С. В., Ставрики Е. С., Комаров Р. С. Анализ Распространённости Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2008. — № 1. — С. 20–30.
- El-Serag H. B., Petersen N. J., Carter J. et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 1692–1699.
- Locke G. R., Talley N. J., Fett S. L. et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 5–12.
- Dent J., Brun J., Fendrick A. M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // *Gut.* — 1999. — Vol. 44, Suppl. II. — S1–S16.
- Dodds W. J., Dent J., Hogan W. J. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. // *N. Engl. J. Med.* — 1982. — Vol. 307. — P. 1547–1552.
- Mittal R. K., Balaban D. H. The esophagogastric junction // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 924–932.
- Vaezi M. F., Schroeder P. L., Richter J. E. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 825–829.
- Castell D. O., Mainie I., Tutuian R. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII) // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 2005. — Vol. 116. — P. 321–334.
- Pandolfino J. E., Kahrilas P. J. New technologies in the gastrointestinal clinic and research: Impedance and high-resolution manometry // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 131–138.
- Johnson L. F., DeMeester T. R. Development of the 24-hour intrasophageal pH monitoring composite scoring system // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 8, Suppl. 1. — P. 52–189.
- Lundell L. R., Dent J., Blum A. L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 172–180.
- Морозов С. В., Гибадуллина Л. В., Епанчинцева А. С. и др. Оптимизация диагностики взаимосвязи заболеваний лор-органов и ГЭРБ // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2011. — № 8. — С. 8–18.
- Иванова О. В., Исаков В. А., Морозов С. В. и др. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Болезни органов пищеварения.* — 2004. — № 2. — С. 15–21.
- Сторонова О. А., Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. Нужны ли нам сегодня pH-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2010. — № 2. — С. 73–83.
- Васильев Ю. В., Янова О. Б. Интерпретация результатов ацидификации пищевода и желудка (по данным 24-часовой pH-метрии) // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2011. — № 5. — С. 75–79.
- Frootan M., Choobtashani S., Azargashb E. et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns // *Turk J Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 464–471.
- Martinez S. D., Malagon I. B., Garewal H. S. et al. Non-erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 537–545.
- Smout A. J. P. M. Endoscopy-negative acid reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, Suppl. 2. — P. 81–85.
- Orlando R. C. Review article: oesophageal mucosal resistance // *Aliment Pharmacol Ther.* — 1998. — Vol. 12. — P. 191–197.
- Fuchs K. H., De Meester T. R., Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102. — P. 575–580.
- Mattioli S., Pilotti V., Spangaro M. et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 71–78.
- Pujol A., Grande L., Ros F. et al. Utility of inpatient 24-hour intrasophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 1134–1140.
- Rokkas T., Sladen G. E. Ambulatory esophageal pH recording in gastroesophageal reflux. Relevance to the development of esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 83. — P. 629–632.
- Schindlbeck N. E., Ippisch H., Klauser A. G. et al. Which pH threshold is best in esophageal pH monitoring? // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 86. — P. 1138–1141.
- Kahrilas P. J., Quigley E. M. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 110. — P. 1982–1896.
- Emde C., Garner A., Blum A. L. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations // *Gut.* — 1987. — Vol. 28. — P. 1177–1188.
- Schindlbeck N. E., Heinrich C., Konig A. et al. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* — 1987. — Vol. 93. — P. 85–90.
- Tutuian R., Castell D. O., Xue S. et al. The acidity index: a simple approach to the measurement of gastric acidity // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 443–448.