

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЬГИНАТНОГО ТЕСТА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Бордин Д. С., Машарова А. А., Дроздов В. Н., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Бордин Дмитрий Станиславович

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 304 9551

E-mail: dbordin@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель — проведена оценка диагностического значения однократного приема гевискона (альгинатный тест) для выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных с изжогой.

Материал и методы. Обследовано 123 больных (46 мужчин и 77 женщин, возраст $43,6 \pm 15,5$ года) с симптомами ГЭРБ. Проведено сравнение эффективности купирования изжоги при приеме альгината у больных с верифицированным (с учетом данных эндоскопии, суточного pH-мониторинга, манометрии пищевода и оценки эффективности лечения ингибиторами протонной помпы) и неустановленным диагнозом ГЭРБ.

Результаты. Прием гевискона купировал изжогу у 91 (78,9%) больного (положительная проба), у 87 из них был установлен диагноз ГЭРБ, у 4 больных нет. После однократного приема гевискона изжога сохранялась у 32 (26%) больных (отрицательная проба), у 29 из них диагноз ГЭРБ подтвержден не был, у 3 больных не вызывал сомнений. Таким образом, диагностическая чувствительность альгинатного теста составила 96,7%, диагностическая специфичность — 87,7%.

Заключение. Альгинатный тест является высокочувствительным и специфичным диагностическим критерием ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; альгинатный тест; гевискон; чувствительность; специфичность.

SUMMARY

Aim of study: to evaluate the diagnostic accuracy of single dose of gaviscon (the alginates test) in detecting gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with heartburn symptoms.

Material and methods: 123 patients (male 46, female 77, age 43.6 ± 15.5 years) with symptoms suggestive of GERD were investigated. Symptom response to the alginates test compared in GERD positive and GERD negative patients according traditional diagnostic criteria of GERD (upper endoscopy, 24-hr pH-monitoring, esophageal manometry, response to treatment with PPIs).

Results: Of 91 (78.9%) patients with positive alginates test, 87 were classified as GERD positive and 4 as GERD negative. Of 32 (26%) patients with negative alginates test, 29 were GERD negative and 3 GERD positive. The results providing a sensitivity of alginates test of 96.7% and a specificity of 87.7%.

Conclusions: The alginates test is sensitive and specific for diagnosing GERD in patients with typical GERD symptoms.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; alginates test; gaviscon; sensitivity; specificity.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, возникающими вследствие нарушений

моторно-эвакуаторной функции эзофагогастроуденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и /или развитием осложнений [1]. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее

распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит [2].

Диагностика ГЭРБ строится в первую очередь на выявлении и оценке жалоб больного, а инструментальные методы (эзофагогастродуоденоскопия, рефлюкс-мониторинг пищевода, манометрия пищевода и другие) являются дополнительными или уточняющими диагнозом, что отражает отсутствие эталонного метода диагностики. Помимо того что инструментальные тесты инвазивны и дороги, они не всегда доступны. Вот почему диагноз ГЭРБ нередко базируется на оценке эффективности пробного лечения, а в качестве диагностического теста широко используется тест с ингибиторами протонной помпы (ИПП) [3]. Купирование симптомов к 7-мудню лечения расценивают как подтверждение диагноза ГЭРБ.

Средствами, позволяющими быстро купировать изжогу, являются антациды и препараты альгинатной кислоты (альгинаты) [4]. Альгинаты при приеме внутрь быстро образуют альгинатный гелевый барьер на поверхности содержимого желудка, физически препятствующий возникновению гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Быстрый эффект альгинатов, в основе которого лежит антирефлюксный эффект, позволяет предположить возможность их использования в качестве диагностического теста при ГЭРБ.

Цель исследования — оценка диагностического значения однократного приема гевискона у больных с симптомами ГЭРБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больным, испытывающим в момент исследования изжогу, проводилась острая фармакологическая проба с альгинатом: они принимали 20 мл суспензии гевискона («Рекитт Бенкизер Хелскэр Лимитед», Великобритания). Тест считали положительным, если изжога была купирована, отрицательным, если она сохранялась.

После этого всем больным проводили обследование с целью верификации диагноза ГЭРБ. Выраженность симптомов оценивали по шкале Likert: 1 — симптом отсутствует; 2 — слабая выраженность симптома (можно не замечать, если не думать об этом); 3 — умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 — сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 — очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).

Диагноз ГЭРБ устанавливали с учетом клинической картины, данных ЭГДС, суточного рН-мониторинга («Гастроскан-24», Россия), который проводился больным с эндоскопически негативной формой заболевания, и манометрии пищевода («Гастроскан-Д», Россия). На проведение инструментальных исследований было получено информированное согласие больных. Эндоскопическим критерием ГЭРБ было наличие рефлюкс-эзофагита.

Показанием для манометрии пищевода была дифференциальная диагностика ГЭРБ с первичными заболеваниями (ахалазия) и вторичными (при системных заболеваниях, таких как склеродермия, сахарный диабет и др.) поражениями пищевода, при которых может наблюдаться изжога, а также выявление дисфункции антирефлюксного барьера и неадекватности клиренса пищевода при ГЭРБ [5]. Суточный рН-мониторинг проводили по традиционной методике с расположением пищевода рН-сенсора на 5 см выше манометрически идентифицированного нижнего пищевода сфинктера. Оценивали индекс DeMeester (в норме меньше 14,72) и процент времени с рН в пищеводе ниже 4 (в норме не превышает 4,2%). Значение хотя бы одного из них, превышающее нормальный уровень, рассматривали как подтверждение наличия патологического кислотного ГЭР и критерий заболевания. Больным с установленным по данным клинико-инструментального исследования диагнозом ГЭРБ назначалось лечение ИПП, его эффективность была дополнительным критерием, подтверждающим диагноз у больных с эндоскопически негативной формой заболевания.

Для оценки роли психической дезадаптации в качестве самостоятельного фактора формирования ощущения изжоги (нерефлюксный механизм) проводилось психодиагностическое тестирование с использованием опросников СМОЛ [6] и ЛОБИ [7; 8].

По показаниям проводились консультации специалистов (кардиолога, невролога, психолога, эндокринолога) и назначенные ими исследования.

У больных с верифицированным диагнозом ГЭРБ результат теста с альгинатом рассматривали как истинно положительный (ИП), если изжога была купирована (1 балл по шкале Likert) и ложно отрицательный (ЛО), если изжога сохранялась (2–5 баллов по шкале Likert). У больных, диагноз ГЭРБ у которых не был подтвержден, но изжога при приеме альгината прекращалась, тест рассматривали как ложно положительный (ЛП); если изжога сохранялась — как истинно отрицательный (ИО).

Для оценки диагностического значения альгинатного теста использовали следующие показатели: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата, общая точность теста.

ДЧ определялась как доля больных с положительным результатом теста в группе с подтвержденным диагнозом ГЭРБ. ДС — доля больных с отрицательным результатом теста, у которых диагноз ГЭРБ исключен. Прогностическая ценность

положительного результата — это вероятность заболевания при положительном результате теста. Прогностическая ценность отрицательного результата — это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. Общая точность теста — доля правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов.

Расчет проводился по формулам: ДЧ = ИП/(ИП + ЛО); ДС = ИО/(ИО + ЛП); прогностическая ценность положительного результата = ИП/(ИП + ЛП); прогностическая ценность отрицательного результата = ИО/(ЛО + ИО); общая точность метода = (ИП + ИО)/(ИП + ЛП + ЛО + ИО).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для описания данных использованы следующие статистические показатели: количество больных (n); доля (P , в процентах от общего количества); стандартная ошибка доли (s_p), среднее значение показателя в исследуемой группе (M); стандартное отклонение (SD). Определялся 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острая фармакологическая проба с альгинатом (альгинатный тест) была проведена у 123 больных (46 (37,4%) мужчин, 77 (62,6%) женщин). Средний возраст составил $43,6 \pm 15,5$ года. Клинические проявления у больных, принимавших участие в исследовании, представлены в *табл. 1*. Поскольку наличие изжоги было критерием включения, она отмечалась у всех больных, у $2/3$ больных наблюдалась отрыжка воздухом, у $1/4$ — регургитация.

Прием гевискона купировал изжогу у 91 (78,9%) больного (положительная проба). По данным клинко-инструментального обследования, а также с учетом положительного эффекта последовавшего лечения ИПП, у 87 больных с положительным результатом теста был установлен диагноз ГЭРБ (истинно положительный альгинатный тест): в эндоскопически негативной стадии — у 31 больного (34,4%), в стадии катарального рефлюкс-эзофагита — у 43 (47,8%), в стадии эрозивного рефлюкс-эзофагита — у 16 (17,8%) больных.

У 4 больных с купированной изжогой диагноз ГЭРБ подтвержден не был (ложноположительный тест). При обследовании у 1 больного сахарным диабетом была выявлена неэффективная моторика пищевода, что было расценено как вторичное поражение пищевода, у 3 больных выявлена ахалазия кардии.

После однократного приема гевискона изжога сохранялась у 32 (26%) больных (отрицательная проба). У 29 из них диагноз ГЭРБ не был подтвержден (истинно отрицательный тест). При обследовании у 3 больных была выявлена ахалазия кардии, у 3 — диффузный эзофагоспазм, у 6 — стенокардия, проявляющаяся чувством жжения за грудиной с положительным эффектом при приеме нитратов, у 4 больных установлен диагноз — остеохондроз грудного отдела позвоночника с корешковым синдромом и положительным эффектом от терапии НПВП. У 13 больных с отрицательным результатом теста при ЭГДС изменений слизистой оболочки пищевода выявлено не было, при суточном рН-мониторинге патологический ГЭР не отмечался, манометрических аномалий не наблюдалось. При психодиагностическом тестировании были выявлены признаки выраженной психической дезадаптации, поэтому у них наиболее вероятной причиной формирования ощущения изжоги были нерефлюксные механизмы. Данное предположение было подтверждено неэффективностью последовавшего лечения ИПП и положительным эффектом психотропной терапии.

У 3 больных с не купированной при приеме альгината изжогой диагноз ГЭРБ не вызывал сомнений, поскольку при ЭГДС был выявлен рефлюкс-эзофагит. У них был констатирован ложноотрицательный результат альгинатного теста. Последовавшее лечение ИПП у этих больных было эффективным.

Параметры, характеризующие диагностическую ценность альгинатного теста для диагностики ГЭРБ, представлены в *табл. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При верификации диагноза ГЭРБ врач нередко встречается с существенными проблемами. Прежде всего важно отметить, что в настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики. Этот факт нашел

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕД ПРИЕМОМ АЛЬГИНА			
Симптомы	$n = 123$	%	Выраженность симптома, баллов по шкале Likert, $M \pm SD$
Изжога	123	100	$3,4 \pm 0,9$
Регургитация (кислая отрыжка)	45	36,6	$1,7 \pm 0,8$
Отрыжка воздухом	78	63,4	$1,5 \pm 0,7$
Дисфагия	13	10,6	$1,1 \pm 0,6$

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АЛЬГИНАТНОГО ТЕСТА ПРИ ГЭРБ	
Параметры	n = 123
Истинно положительный результат, n ($P \pm s_p$)	87 (70,7 $\pm$ 4,1%)
Ложноположительный результат, n ($P \pm s_p$)	4 (3,3 $\pm$ 1,6%)
Ложноотрицательный результат, n ($P \pm s_p$)	3 (2,4 $\pm$ 1,4%)
Истинно отрицательный результат, n ($P \pm s_p$)	29 (23,6 $\pm$ 3,8%)
Диагностическая ценность теста:	
Диагностическая чувствительность	96,7% (95% ДИ; 93,8–100%)
Диагностическая специфичность	87,7% (95% ДИ; 82,8–99,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	95,5% (95% ДИ; 92,4–99,8%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	90,8% (95% ДИ; 85,8–100%)
Общая точность теста	94,3% (95% ДИ; 90,4–99,8%)

отражение в рекомендациях Монреальского консенсуса, согласно которым диагноз ГЭРБ может быть выставлен только на основании характерных симптомов заболевания, вызывающих беспокойство больного, или при инструментальном подтверждении наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса (например, при мониторинговании рН пищевода), или при наличии изменений слизистой оболочки пищевода (по данным эндоскопического исследования, гистологического или электронно-микроскопического исследования биоптата слизистой пищевода) [2].

Диагностические критерии ГЭРБ, которые позволяют получить инструментальные методы, объективны, однако они наблюдаются далеко не у всех больных. Так, при *эндоскопии* могут быть выявлены изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода, прежде всего рефлюкс-эзофагит, что определяет его высокую специфичность. Однако у большей части больных с жалобами на изжогу и иные рефлюкс-ассоциированные симптомы, слизистая пищевода макроскопически не изменена, что делает эндоскопию малочувствительной для диагностики эндоскопически негативной формы ГЭРБ. Следовательно, наличие эндоскопических изменений при осмотре пищевода позволяет диагностировать ГЭРБ, однако их отсутствие не исключает этого заболевания.

Подобно трактуются результаты *суточного рН-мониторинга пищевода*. У многих больных ГЭРБ показатели этого исследования находятся в пределах нормальных значений [9]. Так, при обследовании 250 больных ГЭРБ, мы выявили патологический ГЭР лишь в 61,6% случаев. Одна из причин этого состоит в том, что рефлюкс, вызывающий появление ассоциированных с ним симптомов, может быть не только кислым [10].

Вот почему диагностика ГЭРБ у значительной доли больных строится на оценке характерных

симптомов (изжоги, регургитации). Оценив их наличие, частоту и условия возникновения, можно установить диагноз у большинства больных [11; 12]. Помимо того что факт наличия симптомов субъективен, очевидны противоречия в их оценке. Так, Монреальский консенсус рекомендует обращать внимание не столько на частоту, сколько на факт наличия симптома, вызывающего беспокойство больного [2]. Чрезвычайно важна одинаковая трактовка и понимание симптомов врачом и больным. Наиболее сложно и противоречиво понимание термина «изжога». Генвальское соглашение (1997) рекомендовало не просто использовать слово «изжога», но и давать его определение как чувства жжения, по ощущениям поднимающегося из желудка или нижней части грудной клетки вверх к шее [13]. Такое определение изжоги позволяет повысить чувствительность диагностики ГЭРБ (чувствительность 92%, специфичность 19%) по данным опроса по сравнению с эндоскопией и рН-мониторингом [14]. Для повышения специфичности термина «изжога» Научное общество гастроэнтерологов России (2007) предложило национальное определение: изжога — чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения [15].

Остаются не до конца понятными механизмы формирования ощущения изжоги [16]. В качестве постулата принято считать, что возбуждение

хеморецепторов пищевода происходит как при непосредственном воздействии кислого рефлюкса, так и опосредованно через медиаторы воспаления, что приводит к возникновению симптомов. Было показано, что частота возникновения изжоги прямо зависит от выраженности патологического ГЭР, вместе с тем не каждый рефлюксный эпизод сопровождается симптомами. Следовательно, как правило, изжога является следствием патологического ГЭР как кислоты, так и дуоденального содержимого [17]. При этом формирование ощущения изжоги может быть связано с нарушениями моторики пищевода и с повышенной чувствительностью его слизистой на фоне расстройств центральной и периферической иннервации [18]. Так, у ряда больных изжога является следствием повышенной чувствительности пищевода к физиологическому уровню воздействия кислоты [19]. Такая гиперчувствительность пищевода может быть связана с изменениями психического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.), на фоне которых больной ощущает малоинтенсивные воздействия весьма болезненно [20]. Это подтверждают данные, что фоне стресса не наблюдается увеличения количества кислых рефлюксов, тем не менее методы, направленные на устранение его последствий (гипноз, мышечная релаксация), приводят облегчению рефлюкс-ассоциированных симптомов [21]. В то же время психологически индуцированный стресс приводит к уменьшению порога восприятия и увеличению ощущения кислоты при ее инфузии в пищевод независимо от степени поражения его слизистой оболочки [22]. Таким образом, изжога не только субъективна, но и может быть следствием различных факторов, включая не связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Ведущим механизмом действия альгинатов является их антирефлюксный эффект. При приеме внутрь альгинаты реагируют с кислотой в просвете желудка, в результате чего формируется невсасывающийся альгинатный гелевый барьер. За счет углекислого газа, образующегося при взаимодействии бикарбоната натрия, входящего в состав препарата, с соляной кислотой «альгинатный плот» плавают на поверхности содержимого желудка и физически препятствует возникновению ГЭР. Если рефлюкс тем не менее происходит, то альгинатный гель первым проникает в пищевод и оказывает протективное действие. Следовательно, альгинат устраняет изжогу, вызванную патологическим ГЭР, что можно было бы использовать в качестве диагностического критерия ГЭРБ.

На подобном принципе строится тест с ИПП, представляющий собой оценку эффективности пробного 7-дневного лечения больного с клинический картиной ГЭРБ [23]. Было показано, что чувствительность омепразолового теста при диагностике ГЭРБ составляет 80% (95%-ный ДИ 66,7–93,3%),

специфичность — 57,1% (95% ДИ 20,5–93,8%). Использование омепразолового теста обеспечивает экономию 348 долларов на 1 больного, уменьшает потребность в ЭГДС на 64%, в рН-мониторинге — на 53% [24]. Однако учет результатов тестов с ИПП проводят не раньше 7-го дня лечения, что отражает особенности фармакокинетики ИПП. Вследствие короткого периода полураспада ($T_{1/2}$) их антисекреторный эффект развивается сравнительно медленно. Первый прием ИПП блокирует те протонные помпы, которые активны в данный момент, второй прием — те, которые стали активными после приема первой дозы, и так далее. Этот процесс циклично повторяется до достижения динамического равновесия, когда в среднем к третьему дню приема ИПП заблокированными оказываются примерно 70% помп [25].

При оценке эффекта однократного приема альгинатов у больных ГЭРБ, мы показали, что гевискон купирует изжогу в среднем через 3,3 мин, гевискон форте — через 3,6 мин [26]. Исходя из этого, мы предположили, что однократный прием альгината может быть использован в качестве быстрого теста для диагностики ГЭРБ, в основе патогенеза которой лежит патологический ГЭР. Проведенное исследование подтвердило это предположение. Представленные данные демонстрируют возможность использования острой фармакологической пробы с альгинатом в качестве скринингового теста в диагностике ГЭРБ. Альгинатный тест, обладая высокой чувствительностью (96,7%) и специфичностью (87,7%), значительно сокращает время диагностического поиска, уменьшает затраты на диагностику этого широко распространенного заболевания. Высокая прогностическая ценность положительного результата альгинатного теста (95,5%) позволяет с большой достоверностью поставить диагноз ГЭРБ без дополнительного обследования, за исключением ЭГДС. Последняя необходима прежде всего для оценки состояния слизистой оболочки пищевода и определения формы заболевания, а также для выявления *Helicobacter pylori* у больных с рефлюкс-эзофагитом, у которых планируется длительная терапия ИПП, поскольку им показана эрадикация инфекции [1].

Высокая прогностическая ценность отрицательного альгинатного теста (90,8%) и общая точность метода (94,3%) дает возможность с большой вероятностью исключить ГЭРБ у больных с не купированным при приеме альгината чувством изжоги и ориентирует врача на продолжение диагностического поиска, направленного на уточнение диагноза. Такие больные нуждаются в детальном инструментальном обследовании, а также в углубленном психодиагностическом тестировании для выявления признаков психической дезадаптации и целенаправленного отбора нуждающихся в рациональной психофармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — Т. 5. — С. 113–118.
2. Vakil N., van Zanden S. V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
3. Gasiorowska A., Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? // J. Clin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 42, № 8. — P. 867–874.
4. Tytgat G. N., McColl K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 249–256.
5. Бордин Д. С., Валитова Э. Р. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода. Методические рекомендации ДЗ г. Москвы № 50/под. ред. д. м. н., проф. Л. Б. Лазебника — М.: Медпрактика-М, 2009. — 24 с.
6. Зайцев В. П. Вариант психологического теста MINI-MULT // Психол. журн. — 1981. — Т. 3. — P. 118–123.
7. Личко А. Е. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. — Л., 1983.
8. Костина Л. М. Методы диагностики тревожности. — СПб.: Речь, 2002. — 198 с.
9. Johnston B. T., Collins J. S., McFarland R. J. et al. Are esophageal symptoms reflux-related? A study of different scoring systems in a cohort of patients with heartburn // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 497–502.
10. Sifrim D., Holloway R. et al. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96, № 3. — P. 647–655.
11. Ивашкин В. Т., Шенгулин А. А., Трухманов А. С. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., 2003. — 30 с.
12. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Избранные главы клинической гастроэнтерологии: сб. трудов; под ред. Л. Б. Лазебника // М.: Анахарсис, 2005. — С. 7–30.
13. 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. — P. 1–16.
14. Carlsson R., Dent J., Bolling-Sternevald E. et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 1023–1029.
15. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалю // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — Vol. 5. — P. 4–10.
16. Лазебник Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения // Тер. арх. — 2008. — Т. 2. — С. 5–11.
17. Dickman R., Fass R. The pathophysiology of GERD // Gastroesophageal reflux disease. Principles of disease, diagnosis, and treatment / Grranderath F. A., Kamolz T., Pointher R. (Eds.). — Wien — NewYork: Springer, 2006. — P. 13–22.
18. Fass R. Focused clinical review: nonerosive reflux disease // Medscape Gastroenterol. — 2001. — Vol. 3. — P. 1–13.
19. Sarkar S., Aziz Q., Woolf C. J. et al. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1154–1159.
20. Trimble K. C., Pryde A., Heading R. C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 7–12.
21. McDonald-Haile J., Bradley L. A., Bailey M. A. et al. Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 61–69.
22. Fass R., Malagon I., Naliboff B. et al. Abstract: effect of psychologically induced stress on symptom perception & autonomic nervous system response of patients with erosive esophagitis and non erosive reflux disease // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118, № 3250. — A637.
23. Васильев Ю. В. Терапевтический тест с ингибитором протонного насоса в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 5. — С. 13–16.
24. Fass R., Ofman J. J., Gralnek I. M. et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159, № 18. — P. 2161–2168.
25. Sachs G., Shin J. M., Vagin O. et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 Suppl. 2. — S. 226–242.
26. Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д. и др. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 83–91.