

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

ЛЯРСКАЯ Н.В.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»;
кафедра педиатрии*

Резюме. Заболеваемость гастроэзофагеальной болезнью (ГЭРБ) у детей различных возрастов варьирует от 8% до 74%. У детей первого года жизни выделяют физиологический и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Патологический ГЭР приводит к воспалению слизистой пищевода, является причиной пневмоний, апноэ, брадикардии и синдрома внезапной смерти. У детей старшего возраста развиваются изжога, болевой синдром, рецидивирующие пневмонии, бронхиальная астма, аритмии.

Основным механизмом является дисбаланс между факторами агрессии пищевода (соляная кислота, пепсин, повышение внутрибрюшного давления) и факторами защиты (антирефлюксный барьер слизистой пищевода, перистальтика пищевода, секрет слюнных желез). Определенное значение имеет патологическая реакция нижнего пищеводного сфинктера на повышение внутрибрюшного давления, снижение перистальтики пищевода в ответ на рефлюкс, изменения иммунологической защиты.

Согласно Международной классификации болезней -10 выделяют ГЭРБ с эзофагитом и без эзофагита. В 30% случае обнаруживается эрозивный эзофагит. Отдельно рассматриваются эндоскопически-негативный вариант ГЭРБ.

В клинике выделяют типичные (эзофагеальные), атипичные (внепищеводные) и редкие формы заболевания. Для детей раннего возраста чаще встречаются внепищеводные формы заболевания. У старших детей преобладают типичные симптомы болезни. Осложнения заболевания встречаются в 30-40% случаев.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети.

Abstract. The frequency of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children of different age groups with diseases of gastrointestinal tract is varied from 8% till 74%. There are physiological and pathological gastroesophageal refluxes (GER) in infants. Pathological GER leads to the inflammation of esophageal mucosa, apnea, is causes pneumonia, bradycardia, sudden infant death syndrome. In older children is developed dysphagia, pain, recurrence pneumonia, bronchial asthma, arrhythmia.

The main mechanism is discordination between factors of aggression (hydrochloric acid, pepsin, increasing intraperitoneal pressure) and protection (esophageal mucosal resistance, esophageal peristalsis, salivary secretions) in the esophagus. Main place takes pathological reaction of lower esophageal sphincter due to increasing intraperitoneal pressure, decreasing of esophageal peristaltic due to reflux, changes in the immunological status.

According to International Classification of diseases-10 there is GERD with esophagitis and without esophagitis. In 30% cases is found erosive esophagitis. Also we describe endoscopic-negative picture of GERD.

In clinical picture we have found typical (esophageal), atypical (non-esophageal) and rare manifestations of disease. In infants are present more often non-esophageal forms of disease. In older children there are typical symptoms. Complications of the disease are present in 30-40% cases.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Б.Хмельницкого, д. 31, кв. 56, тел. 8-029-347-14-19. - Лярская Н.В.

Всемирная организация здравоохранения определяет гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторной и эвакуаторной функции органов гастро-эзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

Согласно II Римскому консенсусу 1999 года, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) отнесен к функциональным гастроинтестинальным расстройствам. Критериями его диагностики являются (ребенок должен быть 1-12 месяцев здоровым): срыгивание один или более раз в день в течение трех или более недель, отсутствие рвоты, гематемезиса, аспирации, апноэ, задержки физического развития, свидетельств метаболических, гастроинтестинальных заболеваний или патологии ЦНС, которые могли бы объяснить симптомы.

У 50% детей первого года жизни срыгивания часто определяют как ГЭР [1]. Это считается нормальным явлением в связи с анатомо-физиологическими особенностями детей этого возраста (незначительный объем желудка, его шарообразная форма, впадение пищевода в желудок под прямым углом, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), недостаточная длина брюшного отдела пищевода, замедление опорожнения желудка, ферментативная незрелость, незрелость нервно-гуморальной регуляции сфинктерного аппарата и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). У детей первых месяцев жизни физиологический ГЭР направлен на освобождение желудка от избытка газов после приема пищи, имеет редкий необильный характер и не приводит к развитию эзофагита, при этом ребенок хорошо прибавляет в весе и его самочувствие не страдает [2]. В 2-10% ГЭР имеет патологический характер [3]. Патологический ГЭР в этом возрасте наблюдается более 2 раз в сутки, носит обильный характер и приводит к поражению слизистой пищевода и вызывает повторные эпизоды пневмонии, стридор, случаи апноэ, сопровождающиеся приступами брадикардии, цианоза и угрожаемые жизни (ALTE) [2]. Кроме того, при попа-

дании несвойственной микрофлоры в пищевод развивается инфекционно-воспалительный процесс [4].

У недоношенных и детей с церебральной патологией срыгивания носят чаще всего патологический характер. В 3-10% случаев у недоношенных детей развиваются осложнения ГЭР, такие как апноэ и брадикардия [5]. Это связано с тем, что активность моторной деятельности желудка у недоношенных детей выше, чем у родившихся в срок, а, при церебральной патологии, нарушается центральная регуляция моторики желудочно-кишечного тракта [6]. Кроме того, считается, что большое число пациентов с рефлюкс-эзофагитами (РЭ) связано с не диагностированным воспалительным процессом в пищеводе после рождения ребенка, с неадекватным консервативным лечением или с аллергией к белку коровьего молока [7].

Однако ГЭР может приводить к патологическому состоянию – ГЭРБ с развитием патологических симптомов, таких как боль, задержка физического развития, респираторные симптомы.

Рост заболеваемости идет параллельно росту массы тела в популяции, в том числе вследствие менее подвижного образа жизни [8]. Другим объяснением увеличения частоты патологических рефлюксов является увеличение кислотопродуцирующей способности желудка в популяции, возможно, связанное с увеличением среднего роста населения и изменением характера питания. Кроме того, нельзя исключить ухудшение адаптации слизистой оболочки пищевода (СОП) к повреждающим факторам, к которым можно отнести и консерванты, все шире используемые в последние десятилетия [9].

По данным различных авторов частота ГЭРБ варьирует от 8% до 21-74% новорожденных и детей старшего возраста с заболеваниями ЖКТ [10]. Кроме того, физиологический ГЭР имеет место в 85% случаев у на 1 неделе жизни, в 10% – до 2 месяцев, у 60% детей срыгивания исчезают при отсутствии лечения до 2 летнего возраста [11]. Согласно данным эндоскопических и гистологических обследований, эндоскопически негативная ГЭРБ, подтвержденная морфологически, выявляется в 51% случаев [12]. Доля эрозивно-язвенных РЭ составляет 6,5% в структуре патологии верхних отделов пищеварительного тракта [13]. Частота рецидивов заболевания варьирует от 6 до 25%. Отдельные исследователи указывают на отсутствие зависимости частоты эрозивных эзофагитов от возраста ребенка [14].

Цель обзора: понимание этиологии, патогенеза и клиники ГЭРБ детского возраста позволит диагностировать заболевание на ранних стадиях развития и предотвратить формирование хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Этиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ – многофакторное полисимптомное заболевание. Пусковым механизмом является дисбаланс между факторами агрессии и защиты в пищеводе.

Из предрасполагающих факторов чаще всего имеют значение психоэмоциональный стресс, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поражение пищевода при системной склеродермии, применение фармакопрепаратов, снижающих двигательную актив-

ность пищевода и тонус НПС [15]. У детей младшего возраста неблагоприятные факторы во время внутриутробного развития и патологическое течение родов являются факторами риска развития моторных нарушений. ГЭРБ отмечается у детей младшего возраста после оперативного лечения атрезии пищевода, врожденной кишечной непроходимости, гастрошизиса. В значительном количестве случаев заболевание наблюдается после химических ожогов пищевода, при патологии центральной нервной системы, муковисцидозе, наличии в анамнезе кишечных инфекций, отягощенном аллергоанамнезе [16].

В последние годы многочисленными исследованиями подтверждается наличие взаимосвязи между заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* (НР), и ГЭРБ. Было обращено внимание на то, что после успешной эрадикации НР-инфекции число больных ГЭРБ увеличивается в два раза. Одновременно отмечено и увеличение частоты осложнений ГЭРБ. Более того, присутствие цитотоксических штаммов НР-инфекции в антруме желудка препятствует развитию ГЭРБ и увеличивает продолжительность безрецидивных промежутков у больных с ГЭРБ. По данным других авторов, эрозивно-язвенные рефлюкс-эзофагиты развиваются на фоне *Helicobacter pylori* ассоциированных заболеваний с высокой степенью колонизации микроба [13, 17, 18]. По данным третьих авторов, наличие *Helicobacter pylori* не оказывает никакого влияния на развитие и течение ГЭРБ [14, 19, 20, 21].

Особый интерес представляют предположения о наличии у больных с ГЭРБ повышенной чувствительности пищевода к соляной кислоте [22, 23].

Современные аспекты патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ – мультифакторное и комплексное заболевание. Согласно современным представлениям, ГЭРБ развивается вследствие:

- 1) снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями: за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере, в результате увеличения числа эпизодов его спонтанного расслабления, из-за полной или частичной его деструктуризации (при грыже пищеводного отверстия диафрагмы);

- 2) снижения клиренса пищевода: химического (вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи), объемного (из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса грудного отдела пищевода);

- 3) повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты);

- 4) неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого, обусловленной дисфункцией предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных механизмов ее защиты;

- 5) нарушения опорожнения желудка;

- 6) повышения внутрибрюшного давления [24].

По данным некоторых авторов, основное значение имеет не структурная патология НПС, а дефицит нейромышечного контроля тонуса НПС, обуславливающий возможность возникновения и длительность эпизодов ГЭР [22, 25].

В настоящее время установлено, что у больных с ГЭРБ в ответ на ГЭР регистрируется снижение перистальтической активности пищевода, обусловленное угнетением пищеводного клиренса вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода, и НПС остается открытым [26].

Недавно описан феномен наличия у больных ГЭРБ «кармана» в области дна желудка с более низким значением рН, чем у здоровых лиц. Содержимое данного резервуара входит в состав рефлюктата и приводит к большей степени повреждения желудочно-пищеводного перехода.

Приблизительно у 1/3 детей имеющих ГЭРБ, удастся обнаружить эрозивный эзофагит. У детей хиатальные грыжи встречаются редко (обнаруживаются только у 6% детей) и не всегда сопровождаются ГЭРБ. Большинство эпизодов ГЭР вызваны транзиторной релаксацией НПС, которая является проявлением вагусного рефлекса в ответ на растяжение дна желудка и коррелирует с объемом пищи. Кроме того, предполагается связь с «извращенной» реакцией НПС на повышение внутрибрюшного давления [4, 16].

Так же ГЭРБ может быть проявлением пищевой аллергии, герпес и цитомегаловирусной инфекции, грибковых поражений, непереносимости белка коровьего молока [2, 4]. Асфиксия и гипоксия в родах в сочетании с инфекционным фактором приводят к нарушению иннервации пищевода, атонии сфинктеров, что приводит к развитию кардиоэзофагеальной недостаточности, способствующей забросу желудочного содержимого в пищевод и возникновению эзофагита, который способствует еще большему нарушению перистальтики пищевода и возникает порочный круг [27].

Определенный интерес в понимании патогенеза представляют и изменения иммунологической защиты на иммунотоксическую [28].

Проводятся отделенные исследования в подтверждение генетической теории возникновения заболевания [29].

Установлено, что кислые эпизоды рефлюкса способствуют возникновению стриктуры пищевода, тогда как щелочной рефлюкс вызывает только эзофагит различной степени тяжести, без тенденции к стенозированию [5]. Данные ряда исследований показали, что у 50% больных с неэрозивной ГЭРБ и 80% больных с эрозивной ГЭРБ имел место комбинированный рефлюкс [22]. Диаметрально противоположные данные представлены в литературе об отсутствии или наличии корреляции между количеством забрасываемой в пищевод соляной кислоты и тяжестью эзофагита [30, 31]. Доказано, что наличие дуоденогастрального рефлюкса отрицательно влияет на развитие эзофагита [32, 33].

Одни авторы указывают на то, что у новорожденных рефлюкс имеет кислый характер, связан в большей степени с транзиторным расслаблением НПС, чем с замедлением опорожнения желудка [34]. Другие же считают, что чаще имеет место щелочной рефлюкс, чем и объясняется возникновение апноэ [35].

Классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра ГЭРБ относится к рубрике K21, разделяется на K21.0-ГЭРБ с эзофагитом, K21.1 – ГЭРБ без эзофагита.

Общепринятой классификации ГЭРБ не существует. В.Ф.Приворотский и Н.Е. Луппова(2005) предложили вариант рабочей классификации:

1. Степень выраженности ГЭРБ: без эзофагита (при достаточно выраженных пищеводных и внепищеводных клинических проявлениях, доказанном факте существования ГЭР и давности заболевания не менее 6 месяцев), с эзофагитом;

В основу эндоскопической характеристики положена система эндоскопических признаков ГЭРБ у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского: 1 степень – катаральный эзофагит (очаговая эритема); 2 степень – тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с появлением эрозий; 3 степень – распространение воспаления на грудной отдел и множественные эрозии; 4 степень – язва пищевода, синдром Баррета, стеноз пищевода.

2. Степень нарушения моторики: А – умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии на высоту до 1см), кратковременное пролабирование одной из стенок на высоту до 2 см, снижение тонуса НПС; В – признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное пролабирование более 3 см; С – присоединение выраженного спонтанного или провоцированного пролабирования выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией в пищеводе;

3. Степень выраженности клинических проявлений (легкая, средняя, тяжелая);

4. Внепищеводные проявления ГЭРБ;

5. Осложнения ГЭРБ.

В 2006 году Приворотским В.Ф. предложена клинико-морфологическая классификация ГЭРБ у детей, согласно которой выделяют: типичную форму, эндоскопически негативную форму, пищевод Баррета, бессимптомная форма РЭ, метапластическая форма РЭ.

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Клиническая картина может иметь типичные (ассоциированные с ГЭРБ), атипичные (внепищеводные) и редкие проявления. Так же выделяют три основных синдрома – рвоты, эзофагита, респираторных осложнений.

У детей младшего возраста и больных с неврологической патологией преобладают внепищеводные проявления заболевания и синдром рвоты, тогда как у старших детей в основном имеют место типичные симптомы заболевания, связанные с эзофагитом [36]. К наиболее частым клиническим (типичным) проявлениям ГЭРБ относятся:

– изжога (встречается в 83% случаев), усиливающаяся при наклонах туловища, в горизонтальном положении больных. Утверждают, что наличие и выраженность изжоги одинаково при эндоскопически негативной и позитивной ГЭРБ [22, 37]. Существуют клинические данные, подтверждающие, что не менее 75% пациентов, у которых единственным симптомом является изжога,

страдают ГЭРБ [22]. Считается, что главным в механизме данного симптома является воздействие на слизистую оболочку пищевода соляной кислоты и пепсина, причем решающим фактором являются частота, интенсивность и продолжительность кислотных забросов. Длительное воздействие ионов водорода вызывает снижение порога чувствительности рецепторов стенки пищевода, реагирующих в норме на изменение давления в органе, перерастяжение и другие воздействия.

- отрыжка (срыгивания) воздухом или содержимым желудка (встречается в 52% случаев), усиливающаяся после приема пищи и употребления газированных напитков.

- дисфагия (20% случаев). На ранних стадиях ГЭРБ дисфагия непостоянна и связана с гипермоторной дискинезией пищевода. Нарастание дисфагии возникает при появлении стриктуры пищевода.

- одинофагия, возникающая при эрозивно-язвенных поражениях пищевода.

- боли в эпигастрии, связанные с приемом пищи и вызывающие психогенную гипорексию. Причинами их возникновения являются раздражающее действие рефлюксата на слизистую оболочку пищевода и сопутствующий воспалительный процесс.

Одним из признаков начинающегося РЭ является привычка запивать пищу водой.

В 25% случаев ГЭРБ протекает только с «внепищеводными» симптомами, которые объединяют в группы [38, 39, 40]: бронхолегочные (обструктивные бронхиты, хронический кашель, рецидивирующие (аспирационные) пневмонии, бронхиальная астма), ларингофарингеальные (фарингит, ларингит, язвы и гранулемы голосовых связок, ринит), кардиальные (боли в левой половине грудной клетки, нарушения сердечного ритма), прочие (поражения зубов, globus sensation).

Согласно данным эндоскопических исследований и рН-метрии в 72% причиной рецидивов бронхиальной обструкции является ГЭРБ [14]. Более того, как указывают отдельные авторы, чем ниже рН аспирата, чем тяжелее изменения в легких [41]. Рецидивирующие пневмонии и бронхиты отличаются затяжным течением и устойчивостью к антибактериальной терапии [16].

В современных исследованиях взаимосвязи бронхиальной астмы и ГЭРБ показано наличие ГЭРБ у 33-90% больных бронхиальной астмой [42]. Бессимптомная ГЭРБ выявлялась у 25-30% пациентов с бронхиальной астмой. Согласно современным представлениям, с одной стороны развитие бронхиальной астмы на фоне ГЭР связано с индуцированием приступов удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода или с возникновением бронхоспазма вследствие заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева (микроаспирация) [43]. С другой стороны, сама бронхиальная астма может предрасполагать к развитию ГЭРБ вследствие увеличения градиента давления между брюшной и грудной полостью, высокой частоты грыж пищеводного отверстия диафрагмы у больных бронхиальной астмы, широкого применения бронходилататоров, снижающих тонус НПС [26, 27]. Об-

ращает внимание, что именно эндоскопически негативная форма ГЭРБ преобладает среди больных с бронхиальной астмой [26, 42].

Другим возможным легочным проявлением ГЭРБ является хронический кашель. Есть данные, что ГЭРБ является причиной хронического кашля в 10-70% случаев [44]. Патогенетические механизмы возникновения кашля у больных ГЭРБ включают в себя микро – и макроаспирацию желудочного содержимого в бронхиальное дерево, раздражение слизистой оболочки гортани, а также вагус-опосредованные рефлекторные влияния [5, 44]. При респираторной симптоматике наиболее часто встречаются фибринозные и эрозивные РЭ [27].

Активизация рефлекторной дуги, проходящей через ядра вагуса приводит к появлению ларингоспазма, бронхоспазма, возникновению приступов апноэ и синдрому внезапной смерти [16,27].

К ГЭРБ-ассоциированным симптомам патологии гортани и глотки относят хроническую и преходящую дисфонию, срывы голоса, боли в горле, покашливание, приступы ларингоспазма, избыточное слизеобразование в гортани [45]. С одной стороны частые обострения ларинготрахеитов у детей могут быть связаны с рефлюксом, а с другой хронические заболевания ЛОР-органов ухудшают течение ГЭРБ [42, 46]. В 70% при ЛОР – симптоматике заболевания имеет место эндоскопически позитивная ГЭРБ [46].

Важное место среди «внепищеводных» проявлений ГЭРБ занимают боли в левой половине грудной клетки или «некардиальные» боли (сандифер синдром) и нарушения сердечного ритма [47, 48]. Боли при ГЭРБ отличаются от коронарных болей отсутствием связи с физическим и эмоциональным напряжением, неэффективностью применения коронарорасширяющих средств, уменьшением болей после применения антацидов и ходьбы. Возникновение болей связывают с воздействием рефлюктанта на СОП и спазмом его гладкой мускулатуры, а так же инициацией эзофагокардиального рефлекса. Часты жалобы цереброастенического характера и метеочувствительность, возможно связанные с преобладанием гиперсимпатикотонии у таких больных [5, 38].

В настоящее время показано, что нет достоверной связи между болью и ее эквивалентами и макроскопическим и гистологическим эзофагитом [16]. Однако выраженность эзофагита определяет анемию, гематурию, гипопротеинемию, гематемезис [49].

Осложненное течение ГЭРБ встречается в 30-40% случаев заболевания. Наиболее частые осложнения ГЭРБ: пептический эрозивно-язвенный эзофагит (2-7%), стриктуры пищевода (4-20%), вторичный пищевод Баррета (8-20%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (50%) [50]. У детей раннего возраста стенозы пищевода носят воспалительный характер, а у больных старшего возраста – рубцовый [27].

Литература

1 Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: учебно-методическое пособие / под ред В. И. Аверина. – Минск, 2000. – 27 с.

2 Christian, F. Poets gastroesophageal reflux: a critical review of role in pre-term infants / F. Christian // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – P. 128-132.

3 Tolia, V. Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants / V. Tolia, A. Wuerth, R. Thomas // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, N 9. – P. 1723-1729.

4 Назаренко, О. Н. Физиологический и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в педиатрической практике / О. Н. Назаренко, В. В. Твардовский, С. Э. Загорский // Медицинская панорама. – 2006. – № 1(58). – С. 75-80.

5 Иванова, И.И. Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. – Т. 51. - № 3. – С. 25-29.

6 Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients / S.K. Gupta [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 5. – P. 858-863.

7 Greenwald, D. A. Aging the gastrointestinal tract and risk of acid disease / D. A. Greenwald // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117, N 5. – P. 8-13.

8 Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study / P. Aro [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 10. – P. 1377-1383.

9 El-Serag, H. B. Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers / H. B. El-Serag, J. A. Satia, L. Rabeneck // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 1. – P. 11-17.

10 Использование Фосфалюгеля при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей первого года жизни / М. В. Чичко [и др.] // Медицинские новости. – 2002. – № 7. – С. 64-66.

11 Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей грудного возраста / В. В. Троян // Медицинская панорама. – 2004. – № 5. – С. 57-58.

12 Дронова, О. Б. Пренеопластические осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. Б. Дронова, В. А. Кириллов // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 7.

13 Рефлюкс-эзофагиты у детей и подростков / Л. А. Семенюк [и др.] // Рос. педиатрический журнал. – 2006. – № 1. – С. 11-15.

14 Думова, Н. Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.09.; 14.00.15 / Н. Б. Думова; С.Петербургский мед. ун.-т. - С-Петербург, 2003. – 26 с.

15 Vakil, N. The frontiers of reflux disease / N. Vakil // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 11. – P. 1887-1895.

16 Троян, В. В. Клиника и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 18-22.

17 Изменения слизистой оболочки пищевода и частота встречаемости инфекции *Helicobacter pylori* при ГЭРБ у детей / Н. Л. Пахомовская [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 12.

18 Юрченко, И. Н. Особенности возникновения и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых / И. Н. Юрченко, М. А. Осадчук, А. М. Золотовицкая // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 18.

19 Sharma, P. Gastro-esophageal reflux disease: symptoms erosions and Barrett's- what is the interplay? / P. Sharma // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 739-740.

20 Moayyedi, P. Gastroesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. J. Talley // Lancet. – 2006. – Vol. 367, N 9528. – P. 2086-2100.

21 Malfertheiner, P. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate gastroesophageal reflux disease / P. Malfertheiner // Gut. – 2004. – Vol. 53, N 2. – P. 312-313.

22 Fass, R. Functional heartburn: the stimulus the pain and the drain / R. Fass, G. Tougas // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 885-892.

23 Barlow, W. J. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis / W. J. Barlow, R. C. Orlando // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 771-778.

24 Троян, В. В. Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Троян // Белорусский мед. журнал. – 2004. – № 2(8). – С. 26-30.

25 Shafik, A. On the pathogenesis of gastroesophageal reflux: the concept of gastroesophageal dyssynergia / A. Shafik, I. Shafik, O. El-Sibai // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 133, N 2. – P. 401-407.

26 Палеев, Н. Р. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: случайна ли взаимосвязь / Н. Р. Палеев, В. А. Исаков, О. В. Иванова // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 9-14.

27 Респираторные нарушения при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей / Э. А. Степанов [и др.] // Детская хирургия. – 2000. – № 2. – С. 4-9.

28 Маремкулов, В. Х. Состояние системной резистентности организма и ее коррекция у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. Х. Маремкулов // Детская хирургия. – 2004. – № 6. – С. 25-27.

29 Genetic influences in gastroesophageal reflux disease / I. Mohammed [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 8. – P. 1085-1089.

30 Avidan, B. Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 11. – P. 2565-2573.

31 Determinants of perception of heartburn and regurgitation / A. J. Brendenoord [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 313-318.

32 Fein, M. Importance of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease / M. Fein, J. Maroske, K. N. Fuchs // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, № 12. – P. 1475-1482.

33 Orlando, R. C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / R. C. Orlando // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, № 5. – P. 274-278.

34 Omary, T. I. Mechanisms of reflux in preterm and term infants with reflux disease / T. I. Omary, C. P. Barnett, M. A. Benninga // Gut. – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 475-479.

35 Steffen, R. M. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance / R. M. Steffen // Clin. Pediatr. – 2002. – Vol. 41, N 6. – P. 447-448.

36 Hassall, E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children / E. Hassall // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, N 3. – P. 3-12.

37 Dent, J. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia / J. Dent // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 17-20.

38 Prevalence of oesophagitis in patients with persistent upper respiratory symptoms / F. Catalano [et al.] // Laryngol. Otol. – 2004. – Vol. 118, N 11. – P. 857-861.

39 Poelmans, J. Extraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux / J. Poelmans, J. Tack // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 10. – P. 1492-1499.

40 Rudolph, C. D. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment / C. D. Rudolph // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 150-156.

41 Woodley, F. M. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements / F. M. Woodley, H. Mousa // Dig. Dis. Sci. – 2006. - Vol. 51, N 11. – P. 1910-1916.

42 Kothe, C. Vocal cord dysfunction. An important differential diagnosis to bronchial asthma / C. Kothe, G. Schade, S. Fleischer // H.N.O. - 2004. – Vol. 52, N 3. - P. 261-264.

43 Use of methylene blue for detection of specialized intestinal metaplasia in GERD patients presenting for screening upper endoscopy / M. B. Duncan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, N 2. – P. 389-393.

44 Шептулин, А. А. «Внепищеводные» проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 2005. – № 5. – С. 10-14.

45 Pribuisiene, R. Multidimensional voice analysis of reflux laryngitis patients / R. Pribuisiene, V. Uloza, V. Saferis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 262, N 1. – P. 35-40.

46 Sereg-Bahar, M. Voice disorders and gastroesophageal reflux / M. Sereg-Bahar, R. Jansa, I. Hocevar-Boltezar // Logoped. Phoniatr. Vocol. – 2005. – Vol. 30, N 3/4. – P. 120-124.

47 Прахин, Е. И. Этиопатогенетические и клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Е. И. Прахин, Т. В. Поливанова // Педиатрия. – 2001. – № 2. – С. 81-83.

48 Napierkowski, J. Extraesophageal manifestation of GERD / J. Napierkowski, R. K. Wong // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, N 5. – P. 285-299.

49 Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients / S.K. Gupta [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 5. – P. 858-863.

50 Spechler, S. J. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD / S. J. Spechler // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, N 5. – P. 279-284.