

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

ЛЯРСКАЯ Н.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В настоящее время для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) используются лучевые, эндоскопические, функциональные и другие методы исследования.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), манометрия пищевода, 24-часовой рН-мониторинг применяются чаще других и являются наиболее информативными методами диагностики ГЭРБ.

Рентгенологическое исследование ЖКТ показано у детей младшего возраста для определения врожденных аномалий, диагностики осложнений ГЭРБ. Оно позволяет выявить степень повреждения слизистой оболочки пищевода (СОП), а также изучить моторную функцию пищевода и желудка. Метод мало информативен при небольших повреждениях пищевода и связан с лучевой нагрузкой на больного.

Манометрия пищевода и рН-мониторинг позволяют не только обнаружить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, но и определить причины его возникновения, оценить эффективность проводимого лечения. Однако эти методы малоэффективны при кислых рефлюксах, при внепищеводных симптомах заболевания, имеют ограничения для применения в детском возрасте и высокую стоимость.

ЭГДС с биопсией слизистой пищевода - самый безопасный, удобный в применении, экономичный метод исследования для детей всех возрастов. Эффективность метода составляет 96%. К основным эндоскопическим признакам неосложненной ГЭРБ относят рефлюкс-эзофагит и скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Морфологическое исследование биоптатов СОП - достоверный диагностический метод даже во время ремиссии эзофагита и при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети.

Abstract. In now days radiology, endoscopic, functional and others methods are used for diagnostic of gastroesophageal reflux disease (DERG).

Esophagogastroduodenoscopy (EGDS), barium studies for gastrointestinal tract (GIT), intraesophageal manometry, 24-hour pH-monitoring are used more often and there are the most informative methods of diagnostic DERG.

The X-ray investigation of the GIT is indicated for the determination of congenital abnormalities and diagnostics of complication of GERD in the younger children. This investigation allows to reveal the degree of the damage of the esophageal mucosa and to examine motoric function of the stomach and esophagus. But the method is

slightly informative in small damages of esophagus and is connected with X-ray lead for the patient.

Manometry and 24-hour pH-monitoring of the esophagus allow not only revealing of the pathological gastroesophageal reflux but also the determination of causes and evaluate of the efficiency of treatment. But these methods are non effective in acid refluxes and in nonesophageal symptoms of disease and have limitations for investigation in children and big cost.

EGDS- is the safest, convenient and economic method of investigation in children of different age groups. Efficiency of the method is 96%. Reflux-esophagitis and sliding hernia of diaphragm are the main endoscopic signs of uncomplicated GERD. Morphological investigation of the esophageal mucosa is reliable method even in the period of esophageal remission and in absence of visible changes of esophageal mucosa.

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

Для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в настоящее время используются следующие методы: физикальное обследование, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндоскопическое исследование (с биопсией или без биопсии), манометрия пищевода, 24-часовой рН мониторинг, определение индекса качества жизни, лучевые методы (компьютерная томография и сцинтиграфия пищевода), лапароскопия и другие методы интраоперационного исследования [1].

Рентгенологические методы

Чувствительность метода составляет 70%, специфичность 21-83% [2]. Позволяет выявить тип и степень повреждения слизистой оболочки. Из недостатков метода отмечается высокая встречаемость ложно-положительных результатов и низкая информативность при незначительных повреждениях пищевода [3]. По мнению некоторых авторов, данная методика не рекомендована в педиатрии [4].

Метод показан у детей младшего возраста для определения врожденных аномалий, желудочной обструкции и мальротации. Он позволяет изучить моторику пищевода и желудка, диагностировать осложнения заболевания [5]. Прямым диагностическим признакам является заброс контраста из желудка в пищевод. К косвенным относятся уменьшение размеров газового пузыря желудка и выпрямление угла Гиса. Выделяют обзорное бесконтрастное исследование органов грудной клетки и брюшной полости и контрастное исследование верхних отделов пищеварительного тракта. По показаниям проводят провокационную пробу, нагрузочную пробу, вводно-сифонную пробу [6, 7].

Различают нормальный (кратковременный заброс контраста из желудка в дистальный отдел пищевода не выше наддиафрагмального сегмента - 90% здоровых людей), функциональный (или ненапряженная регургитация, встречается в детском или подростковом периоде), патологический рефлюкс (частый заброс содержимого из желудка в дистальный отдел пищевода и наличие морфофункциональных изменений) [1]. Различия заключаются в скорости эвакуации контрастной взвеси из пищевода и количестве эпизодов рефлюксов. При первой стадии эзофагита изменения затрагивают в основном слизистую оболочку дистальной части пищевода (утолщенные продольные складки слизистой калибром 2-3 мм, наличие фиксированных поперечных складок слизистой, зернистый рельеф слизистой, немногочисленные мелкие изъязвления вблизи кардиоэзофагеального перехода). Однако аналогичный зернистый рельеф слизистой может наблюдаться и при кандидозном, лекарственном, герпетическом эзофагите. При второй стадии присоединяются изменения эластичности стенки пищевода [1,8].

Эндоскопические методы

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной точечной биопсией слизистой оболочки пищевода (СОП) - наиболее информативный метод диагностики ГЭРБ. Эффективность метода, по данным некоторых авторов, составляет 96% [6]. Метод позволяет оценить характер слизистой оболочки, ее цвет, степень выраженности и распространенность гиперемии, наличие на поверхности эрозий, язв, наложений фибрина, состоятельность кардиального сфинктера, отек складок пищевода и кардиального сфинктера, сосудистый рисунок, выявить осложнения заболевания [9]. По мнению одних авторов, тяжесть клинических проявлений и продолжительность заболевания не коррелируют с выраженностью эндоскопических изменений, другие же имеют противоположные взгляды [10, 11, 12].

Выделяется: 1) эндоскопически позитивная ГЭРБ, когда в дистальной части пищевода определяется рефлюкс-эзофагит (РЭ) (катаральный или эрозивно-язвенный); 2) эндоскопически негативную ГЭРБ, когда визуальные признаки РЭ отсутствуют, но имеются клинические признаки заболевания [13,14].

Полагают, что при эндоскопически негативной ГЭРБ клинические симптомы возникают в результате формирования висцеральной гиперсенситивности, имеющей нейрофизиологическую природу [8,15,16].

К основным эндоскопическим признакам неосложненной ГЭРБ относятся – РЭ различной степени выраженности и скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД). Существует несколько классификаций РЭ. Диагностируются неэрозивная, эрозивная (локальная и диффузная), язвенная формы заболевания. Степановым Е.А. предложена рабочая классификация, которая предусматривает катаральный, фибринозный, эрозивно-язвенный эзофагит, стриктуры пищевода рубцового и воспалительного генеза и пищевод Баррета [17].

В модификации Трояна В.В. выделяется катаральный, флегмонозный, геморрагический, ригидный, эрозивный, язвенно-стенозирующий эзофагиты. Флегмонозный, геморрагический, ригидный эзофагиты отнесены ко второй степени воспаления. Частота неэрозивных эзофагитов варьирует от 50% до 70%

от числа больных ГЭРБ [18]. Эндоскопическое исследование позволяет диагностировать такие осложнения ГЭРБ, как язвы и пептические стриктуры пищевода, пищевод Баррета и связанные с ним дисплазию и аденокарциному пищевода на разных стадиях развития [1].

Морфологическое исследование биоптатов СОП – высокочувствительный (чувствительность 46%) и достоверный диагностический метод даже во время ремиссии эзофагита при отсутствии визуальных изменений слизистой пищевода [14,18,19]. Исследование биоптатов при эндоскопически негативной ГЭРБ показало, что у значительной части таких больных гистологически выявляется РЭ [12,20,21,22], но не отмечается корреляции между выраженностью клинических проявлений заболевания и гистологическими изменениями [10,23]. Гистологическое наличие ГЭРБ диагностируется в 3 раза чаще, чем при эндоскопии. Изменения, обнаруживаемые в зоне кардиоэзофагеального перехода могут служить гистологическим маркером начальной стадии ГЭРБ при отсутствии других ее признаков и при адекватном лечении у лиц молодого возраста носят обратимый характер [6,8,24,25]. Поэтому рекомендована обязательная биопсия при проведении ЭГДС [12]. Однако отдельные авторы указывают на небольшую чувствительность биопсии слизистой пищевода и отрицательную корреляцию гистологических исследований и рН-мониторинга [26].

Единой эндоскопической классификации степеней эзофагитов в настоящее время нет. Наиболее распространена классификация эзофагитов, предложенная в 1978 г. M.Savary и G.Miller. Они различают 4 степени РЭ: 1(А)- катаральный РЭ; 2(Б)- линейное поражение – диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, отдельные несливающиеся эрозии с желтоватым основанием и красными краями, афтозные линейные эрозии, распространяющиеся вверх от кардии или ПОД, занимающие менее 10% площади дистального отдела пищевода; 3(В)- сливное поражение – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозии, распространяющиеся на 50% дистального отдела пищевода; 4(Г)- циркулярное поражение - воспалительные и эрозивные изменения сливаются и захватывают более 75% дистального отдела пищевода; 5(Д)- стенозирующее поражение - при наличии осложнений (сужение просвета пищевода, язвы, пищевод Баррета).

Лос-анджелесская система классификации(1994):

Стадия 0- отсутствие визуальных изменений в пищеводе (эндоскопически негативная ГЭРБ); стадия А - один или более участок поврежденной слизистой размером до 5мм, который не захватывает слизистую между складками (расположен на вершине складки); стадия В - один или более участок поврежденной слизистой размером более 5 мм, который не захватывает слизистую между складками; стадия С - один или более участок поврежденной слизистой, который распространяется на слизистую между двумя или более складками, но вовлекает менее 75% окружности пищевода; стадия D- один или более участок поврежденной слизистой, который вовлекает более 75% окружности пищевода.

Осложнения ГЭРБ рассматриваются отдельно, отмечается их наличие или отсутствие, на стадию эзофагита не влияют.

Особый интерес представляет обнаружение эозинофилов, отсутствующих в норме, в слизистой пищевода. Обнаружение более 5 эозинофилов в поле зрения характерно для РЭ, а количество более 20 указывает на эозинофильный эзофагит, этиология которого недостаточно изучена [5,27]. Согласно данным ряда исследований пациенты со стадией С и Д имеют не только высокую степень рефлюкса, но и низкую амплитуду пищеводных сокращений [28].

Некоторые авторы считают, что данные ЭГДС не позволяют сделать достоверное заключение о наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), так как рефлюксы, выявляемые при ЭГДС, могут быть спровоцированными [29]. Другие считают, что эндоскопия необоснованно часто применяется для диагностики ГЭР. В случае наличия у больного типичных клинических признаков заболевания показана медикаментозная терапия без ЭГДС. И лишь при устойчивости симптомов к проводимому лечению, внепищеводных проявлениях болезни, иммуносупрессии, подозрения на осложнения заболевания, нарастания дефицитной анемии, атипичных клинических признаках, показана ЭГДС с обязательной биопсией слизистой пищевода [17]. Третьи же придерживаются мнения, что ЭГДС - это безопасный, малоинвазивный и высокоинформативный метод исследования, имеющий к тому же низкую стоимость. Поэтому ЭГДС должна быть выполнена всем больным при подозрении на ГЭРБ [30, 31, 32].

Для диагностики пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода используется метод эзофагохромоскопии с раствором Люголя и 0,5% раствором метиленового синего. Согласно данным проводимых исследований, пищевод Баррета встречается в 14% случаев эрозивного эзофагита и в 2,3% случаев неэрозивного эзофагита [28]. В литературе встречаются единичные исследования по применению хромоэндоскопического метода для диагностики эзофагитов [10,33]. В настоящее время разрабатываются эндосонография и эндоскопическая оптическая томография [3,32]. Трансназальная ЭГДС с гибкой оценкой глотания (FEES) очень перспективна для диагностики неэрозивных форм заболевания при наличии внепищеводной симптоматики [34,35].

Функциональные методы

Преимущества – позволяют не только обнаружить патологический ГЭР, но и определить причины его возникновения, связь с имеющейся симптоматикой, оценить эффективность проводимого лечения. Включает в себя: манометрию пищевода, 24-часовой рН мониторинг, изучение моторно-эвакуаторной функции желудка, эзофагеальную стинциграфию, ультразвуковое исследование эвакуаторной функции желудка [36].

24 часовой рН мониторинг проксимальной и дистальной части пищевода - является основным методом инструментальной диагностики кислых эпизодов рефлюкса уже на ранних стадиях развития, дифференциальной диагностики «внепищеводных» проявлений ГЭРБ, и контроля над эффективностью лечения [2, 21]. Метод не вызывает появление спровоцированных забросов, которые могут возникать при проведении ЭГДС, позволяет проводить провокационные пробы. Эффективен для диагностики в 88-95% случаев, особенно при эндоскопически негативной форме [6, 21, 37]. Однако эффективность метода снижена

при наличии кислых эпизодов рефлюкса [38]. Некоторые авторы подчеркивают трудоемкость метода, его высокую стоимость, плохую переносимость больными, высокую частоту ложноотрицательных результатов у детей младшего возраста и при внепищеводной симптоматике заболевания, что ограничивает его применение для широкого скрининга больных [3, 7, 39, 40, 41]. По данным многих авторов, наиболее важными величинами из всех исследуемых параметров являются: число рефлюксов продолжительностью более 5 минут и индекс рефлюкса. Согласно критериям De Meester, ГЭРБ диагностируется в тех случаях, когда общее число кислых забросов в пищевод превышает 50 в сутки, а суммарная продолжительность времени, в течение которого в пищеводе $pH < 4,0$, превышает 1 час/сутки [8, 17]. Для детей младшего возраста патологическим считается превышение индекса рефлюкса для кислых рефлюксов более 10% (до 1 года), более 6% (старше года), и числа рефлюксов продолжительностью более 5 минут свыше 5 в сутки [36]. Однако отмечается, что у 30% - 50% больных с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью, число кислых забросов меньше, чем с позитивной. У младенцев же щелочные рефлюксы преобладают над кислыми. Это не исключает ГЭРБ даже при нормальных значениях 24 часового pH мониторинга [18, 39, 42]. Тяжесть эзофагита не коррелирует с рефлюкс-индексом, но изменения pH прямо коррелируют с ЭГДС и биопсией. Опыт применения данного метода в педиатрии незначителен, возможно, в связи с физиологическими и психологическими особенностями детского возраста, а так же отсутствием чувствительности при $pH > 4$ [5, 43]. Проводимые исследования доказали, что применение pH мониторинга менее 12 часов малоинформативно [196]. Хавкин А.И. Жихарева Н.С. в своих работах определяют перечень противопоказаний для проведения 24 часового pH мониторинга у детей: неосложненный ГЭР, если результаты теста не являются необходимыми для изменения лечения, наличие дисфагии, болей в эпигастрии, если есть положительные результаты от других методов исследования. Таким образом, применение данного метода в педиатрии ограничено [4].

Ценным методом верификации щелочного ГЭР является билиметрия, регистрирующая заброс в дистальную часть пищевода щелочного рефлюксанта [8].

Наиболее надежным методом изучения двигательной функции пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) является манометрия с использованием миниатюрных тензодатчиков, эзофаготонокимографии, видеоаппаратуры и другие [44]. Манометрия с использованием функциональных проб позволяет изучить моторику пищевода и его клиренс путем определения показателей движения стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. При ГЭРБ определяется снижение амплитуды перистальтических волн, изменение силы мышечных сокращений в грудном отделе пищевода, частые спонтанные расслабления НПС, снижение давления в области НПС, уменьшение числа эффективных перистальтических сокращений и числа сокращений в минуту, увеличение количества длительных перистальтических сокращений [45]. Однако некоторые авторы отмечают у детей младшего возраста нормальный или повышенный тонус НПС [46]. К недостаткам метода следует отнести необходимость

введения катетера, который может изменить работу НПС и увеличит вероятность ГЭР [43]. Разработана методика многоканальной компьютерной манометрии пищевода, позволяющая осуществлять графическую реконструкцию НПС [6, 8, 17, 36].

Для изучения двигательной функции пищевода применяется метод сцинтиграфии с Tc, с помощью которого можно изучить опорожнение желудка диагностировать ГЭР и легочную аспирацию [47,48]. Чувствительность метода 59-93%. Эффективность метода высока даже при щелочном или комбинированном рефлюксе. Однако необходимость повторной регистрации результатов требует пролонгированной фиксации ребенка и больших затрат времени для анализа результатов при отсутствии возрастных нормативов [4, 5, 8]. Кроме того, количество аспирируемого желудочного содержимого может быть достаточным для индуцирования приступа бронхиальной астмы. Бронхолегочный мукоцилиарный аппарат быстро очищает легкие от технеция, микроаспирация происходит спорадически, что обуславливает неоднократное сканирование легких при относительной дороговизне исследования. Преимущество метода в том, что он неинвазивный и доза активного облучения меньше, чем при рентгенконтрастном обследовании [6, 7]. В литературе встречаются единичные результаты комбинированного применения сцинтиграфии и 24-часового рН мониторинга.

С целью изучения двигательной функции пищевода применяется метод импедансометрии. В его основе лежит изменение сопротивления (импеданса), позволяющее оценить нарушение пространственной геометрии пищевода, величину смещения его стенки. Новые возможности импедансометрии пищевода открывает «виртуальная биопсия», основанная на дифференцировке двух типов эпителия - многослойного плоского при неизменном пищеводе и цилиндрического тонкокишечного на основании различия их электрических характеристик (импеданса).

Перспективным направлением импедансометрии является создание комбинированных зондов, объединяющих два электрода для регистрации: внутрипросветного давления (импеданса) и уровня рН в пищеводе – эзофагоимпедансометрия [5, 8, 42, 49, 50, 51]. Применение данного метода перспективно у новорожденных и недоношенных детей с респираторными осложнениями ГЭРБ, при наличии щелочного рефлюкса, для контроля эффективности лечения и в настоящее время находится в стадии разработки [52, 53, 54]. Но, в связи с инвазивностью, длительностью времени исследования, высокой стоимостью, отсутствия нормативов для детей данный метод в педиатрии применяется редко [4, 55, 56].

Методика баллонной кимографии для исследования моторики пищевода в настоящее время практически не используется.

Другие методы диагностики

В настоящее время для ранней диагностики пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода разрабатывается метод генетического скрининга [8, 57].

Ценным методом диагностики является ультрасонография пищевода, с использованием эндоскопического и трансабдоминального ее вариантов. Эхо-

графическим признаком РЭ при ГЭРБ может служить утолщение стенки пищевода до 5 мм. О недостаточности кардии свидетельствует увеличение абдоминального отдела пищевода через 3 мин после приема 400 мл жидкости [8]. С одной стороны преимуществ метода отмечаются неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, низкая стоимость исследования, но с другой, метод низкочувствительный в диагностике ГЭРБ [3].

Имеет значение тест Бернштейна с орошением через зонд 0,1 н. раствором хлористоводородной кислоты и появлением симптомов эзофагита, а так же омепразоловый тест, позволяющий диагностировать ГЭРБ *ex juvatibus* [20,58].

Определенный интерес представляет проведение «глотательной пробы» для диагностики эндоскопически негативных форм ГЭРБ и орофарингеального теста с лакмусом, имеющего 89% чувствительности [43].

Многие исследования показали, что эмпирическая терапия прокинетики и ингибиторами протонной помпы дают хороший эффект у детей старшего возраста как при пищеводных, так и при внепищеводных проявлениях ГЭРБ [3, 59, 60, 61].

Отдельные авторы отмечают хорошие результаты при проведении электромиографии пищевода [45]. Преимуществом метода является то, что он предоставляет возможность оценить состояние мускулатуры стенки пищевода даже при отсутствии рефлюкса в момент исследования [45].

На стадии изучения для применения в педиатрии находятся дипиридамол-талиевая 201 томография, инфракрасная термография, электрогастрография [3, 62].

При наличии экстраэзофагеальной симптоматики для дифференциальной диагностики используются туссография и спектральная туссофонобарография [63].

Критерием диагноза ГЭР является наличие альвеолярных макрофагов (LLAM) в легочном лаваже при проведении бронхоскопии [64].

Фиброэндоскопическая оценка глотания (FEESST) используется для диагностики нарушения моторных и сенсорных компонентов глотания у детей с неврологической патологией [65].

Интраоперационная диагностика. При ревизии кардиоэзофагеальной зоны оцениваются размеры ПОД, длина и подвижность абдоминального отдела пищевода, размеры угла Гиса.

Литература

- 1 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение / С. С. Стебунов [и др.] // Медицинские новости. -2006. – № 8/2. – С. 43-51.
- 2 De Gaestecker, J. Oesophagus Heartburn / J. De Gaestecker // В.М.Ж. – 2001. – Vol. 323. – P. 736-739.
- 3 Троян, В. В. Клиника и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян // Медицина. – 2004. – № 1. – С. 18-22.
- 4 Хавкин, А. И. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева, З. К. Ханакеева // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 59-62.

5 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.

6 Аверин, В. И. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: учебно-методическое пособие / В. И. Аверин, В. Н. Альхимович, А. Н. Никифоров. – Минск, 2000. – 27 с.

7 Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: учебно-методическое пособие / В. В. Троян. – Минск., 2003. – 22 с.

8 Циммерман, Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 16-24.

9 Щербаков, П. Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей - актуальная проблема детской гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002. – № 1. – С. 62-67.

10 Заблудский, А. Н. Эндоскопическая диагностика неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. Н. Заблудский, Ю. В. Крылов, А. Ю. Крылов // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сборник трудов сотрудников Витебского гос. мед. ун. - та. – Витебск, 2003. – С. 360-363.

11 Динамика симптомов и эндоскопической картины при стандартной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. Ю. Бондаренко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 40-45.

12 Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants / L. M. Chadwick [et al.] // J. Pediatr. Child. Health. – 1997. – Vol. 33. – P. 388-393.

13 Иваников, И. О. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. О. Иваников, В. А. Исаков, И. В. Маев // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 1-5.

14 The role of endoscopy in the management of GERD // Gastrointestinal. endoscopy. – 1999. – Vol. 49, N 6. – P. 834-835.

15 Limited value of typical gastroesophageal reflux disease symptoms to screen for erosive esophagitis in Taiwanese / B. R. Lin [et al.] // J. Formos. Med. Assoc. - 2003. – Vol. 105, N 5. – P. 299-304.

16 Chey, W. D. Endoscopy –negative reflux disease: concepts and clinical practice / W. D. Chey // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117. – P. 36-43.

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

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

19 Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy / E. Ruchelli [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. – 1999. – Vol. 2. – P. 15-18.

20 Jennifer DA Liburd, Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) // Medicine World Medical Library, 2005. February 18. – P. 103-109.

21 Allescher, H. D. Diagnosis of gastroesophageal reflux / H. D. Allescher // Schweiz Rundsch. Med. Prax. – 2002. – Vol. 91, N 18. – P. 779-790.

22 The endoscopic and morphological diagnostics of gastroesophageal reflux / M. M. Abakumov [et al.] // Vesth. Khir. Im. II Grek. - 2004. – Vol. 163, N 6. – P. 11-16.

23 Приворотский, В. Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. ... дис. д-ра. мед. наук: 14.00.35. / В. Ф. Приворотский; С.Петербургский мед. ун. - т. – СПб., 2006. – 43 с.

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

25 Histological esophagitis: clinical and histological response to omeprazole in children / R.S. Strauss [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44. – P. 134-139.

26 Bowrey, D. J. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24-hour pH-monitoring / D. J. Bowrey, G. T. Williams, G. W. Clark // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56, N 3. – P. 205-208.

27 Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia / S. Khan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, N 1. – P. 22-29.

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

29 Лазебник, Л. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиология, клинические аспекты, вопросы лечения / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, И. В. Мананников // Справочник поликлинического врача. – Репринт, 2005. – №3. –С. 2-6.

30 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.

31 Tytgat, G. N. Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia / G. N. Tytgat // Gut. – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 13-16.

32 Cappell, M.S. The role esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders / M. S. Cappell, D. Friedel // Med. North. Am. – 2002. – Vol. 86, N 6. – P. 1165-1216.

33 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.

34 Thompson, D. M. Laryngopharyngeal sensory testing and assessment of airway protection in pediatric patients / D. M. Thompson // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 115. – P. 166-168.

35 Saeian, K. Unsedated transnasal endoscopy (the Shaker technique): an alternative for assessment of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux / K. Saeian // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 144-149.

36 Кучеров, Ю. И. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.00.35. / Ю. И. Кучеров; Рос. гос. мед. ун.- т. – М., 2000. – 56 с.

37 Esophageal 24 hour pH-metry / C. Pehe [et al.] // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 545-556.

38 Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32. – P. 1-31.

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

40 Nielsen, R. G. Low reproducibility of 2×24-hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for interventional studies / R. G. Nielsen, S. Kruse-Andersen, S. Husby // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, N 8. – P. 1495-1502.

41 Bilgen, C. The comparison of empiric proton pump inhibitor trial vs 24-hour double-probe Ph-monitoring in laryngopharyngeal reflux / C. Bilgen, F. Ogut, H. Kesimli-Dine // J. laryngol. Otol. - 2003. – Vol. 117, N 5. – P. 386-390.

42 Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry / J. E. Pandlino [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, N 6. – P. 1725-1733.

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

44 Torrico, S. Barium studies for detecting esophagopharyngeal reflux events / S. Torrico, E. Corazziari, F. I. Habib // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 124-129.

45 Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: автореф. ... дис. докт. мед. наук: 14.00.35. / В. В. Троян; Белорус. гос. мед. ун.- т. – Минск, 2004. – 31 с.

46 Троян, В. В. Клинические проявления и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян // Медицинские новости. – 2002. – № 2. – С. 42-45.

47 Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease / A. M. Ravelli [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1520-1526.

48 Buckles, D. C. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic / D. C. Buckles, I. Sarosiek, G. Mc Millin // Am. J. Med. Sci. – 2004. – Vol. 327, N 1. – P. 1-4.

49 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.

50 Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring / A. A. Condino [et al.] // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 149, N 2. – P. 216-219.

51 Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic and weakly alkaline gastroesophageal reflux / M. Lopez-Alonso [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, N 2. – P. 299-308.

52 Wenzl, T. G. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance / T. G. Wenzl // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 161-165.

53 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.

54 Tutuian, R. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximale esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes / R. Tutuian, D. O. Castell // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 119-123.

55 Vandenplas, Y. Will esophageal impedance replace pH monitoring? / Y. Vandenplas, S. Salvatore, M. C. Vieira // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 119, N 1. – P. 118-122.

56 Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases / V. Gentilino [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51, N 12. – P. 2341-2347.

57 Post, J.C. Genetics of pediatric gastroesophageal reflux / J. C. Post, F. Ze, G. D. Ehrlich // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* – 2005. – N 5. – P. 5-9.

58 Acid perfusion test: a useful test for evaluating esophageal and sensitivity / A. L. King [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50, № 9. – P. 1611-1615.

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

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

61 Howden, C. W. Gastroesophageal reflux disease / C. W. Howden, W. D. Chey // *J. Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 52, N 3. – P. 240-247.

62 Electrogastrography differentiates reflux disease with or without dyspeptic symptoms / C. L. Chen [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, N 5. – P. 715-719.

63 Семенова, Г. Г. Исследование кашля, вызванного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, с применением методов туссографии, и спектральной туссофонобарографии / Г. Г. Семенова, В. М. Провоторов, Е. С. Овсянников // *Пульмонология.* – 2006. – № 6. – С. 56-61.

64 Bauer, M. L. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index / M. L. Bauer, R. K. Lyrene // *Pediatr. Pulmonol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 94-100.

65 FEESST: a new bedside endoscopic test of the motor and sensory components of swallowing / J. E. Aviv [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1998. – Vol. 107. – P. 378-387.