

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБРАЩЕНИИ

М.Д. ЛЕВИН, Г. МЕНДЕЛЬСОН, З. КОРШУН

Государственный гериатрический центр, Натания, Израиль.

Examination and treatment of patients with gastroesophageal reflux
disease in the primary care.

Levin MD, PhD, DSc; Mendelson G, Korshun Z.

Netanya Geriatric Center, Ministry Health, Israel.

Цель настоящей работы проверить эффективность скринингового тестирования для первичной диагностики и для оценки лечения больных с ГЭРБ путем растяжения нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров большой таблеткой.

Материал и методы. Всего обследовано 37 больных, у которых был хотя бы один из симптомов, характерных для ГЭРБ. Пациенты заполняли вопросник, предложенный для диагностики ларингофаренгиального рефлюкса. Они были разделены на 2 группы. Первую группу составили 20 больных, у которых рефлюкс-индекс (РИ) был меньше 10 (в среднем 5.37 ± 0.37). У большинства из них был лишь один симптом. Средний возраст был 30 лет, а давность заболевания колебалась от 3 до 39 мес. У 17 больных второй группы РИ был равен или более 10 (в среднем 20.1 ± 1.6). Средний возраст был 51 год, а длительность заболевания колебалась от 5 до 35 лет. Больные проглатывали 3 таблетки диаметром 1.5 – 2.3 см. Через 0.5 - 1 мес. больные повторно заполняли вопросник.

Результаты. У одного из 20 больных 1-ой группы боль усилилась. В 8 случаях все симптомы исчезли, а в 11 наблюдениях резко уменьшились. После приема таблеток средний РИ у больных 1-й группы уменьшился (0.56 ± 0.22) ($P < 0.001$). Эффект лечения сохранялся от 1 до 7 мес. У больных 2-ой группы средний РИ после проглатывания таблетки также уменьшился (10.1 ± 2.8) ($P < 0.01$). В 3 случаях никакого эффекта от приема таблеток не было. У 6 больных с РИ менее "15" симптомы заболевания исчезли, у остальных 8 больных отмечено улучшение. Положительный эффект был менее продолжительный, чем в первой группе (1-3 недели).

Заключение. Мы пришли к выводу, что больные обеих групп представляют собой разные стадии ГЭРБ. Чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее. РИ помогает оценить тяжесть заболевания и эффект лечения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки лечебного эффекта больших таблеток.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, нижний пищеводный сфинктер, пилорический сфинктер, лечение, растяжение сфинктеров, большая таблетка.

The purpose of this work is to evaluate the effectiveness of screening tests for primary diagnosis and follow up with patients with GERD treated by stretching of the lower esophageal and pyloric sphincters.

Materials and methods.

The 37 patients who had at least one of the symptoms characteristic of GERD were included in the study. Patients completed a questionnaire for the diagnosis of the laryngopharyngeal reflux. Patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 20 patients with reflux index (RI) less 10 (average 5.37 ± 0.37). Most of patients (average age was 30 years, and disease duration from 3 to 39 months) had only one symptom. In second group was 17 patients with RI 10 and over (mean 20.1 ± 1.6). The average age was 51 years and disease duration of 5-35 years. Patients swallowed three tablets of diameter 1.5-2.3 cm, and through 0.5-1 months completed the questionnaire again.

Results. In one of the 20 patients 1st group a pain after taking the tablets has increased (duodenal ulcer). In 8 cases, all the symptoms disappeared, and in other 11 the symptoms significantly decreased. After taking the tablets the average RI in 1st group was 0.56 ± 0.22 ($P < 0.001$). The effect of treatment lasted during 1 to 7 months. In 3 of 17 patients 2nd group the tablets was inefficient. In 6 patients with RI less than "15" symptoms have disappeared, and the rest 8 patients noticed some improvement. In the second group mean RI after swallowing tablets was 10.1 ± 2.8 ($P < 0.01$). The positive effect lasted for less time (1-3 weeks) than in the first group.

Conclusion. To our opinion the two groups of patients represent two different stages of the GERD. The sooner the treatment is started, the better results could be expected. Further studies are needed to evaluate the therapeutic effect of large tablets.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diagnosis, lower esophageal sphincter, pyloric sphincter, treatment, stretching of sphincters, large tablet.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это многоликое заболевание, поражающее в развитых странах приблизительно 35 - 40% взрослого населения [1,2]. У детей проявления ГЭРБ, можно разделить на пищеводные и экстрапищеводные симптомы. К пищеводным относятся рвота, плохая прибавка в весе, дисфагия, боль в животе или за грудиной, в основе которых лежит эзофагит. Экстраэзофагеальные симптомы включают кашель, ларингит, астму и зубную эрозию, большая часть которых представлена фарингитом, синуситом, идиопатическим легочным фиброзом и рецидивирующим средним отитом [3]. У взрослых могут быть те же симптомы, но преобладают изжога, регургитация и боль при глотании. Эти симптомы признаются клинически значимыми, если они наблюдаются, по меньшей мере, дважды в неделю. Между тем, у 10-30% населения Европы и Северной Америки эти симптомы встречаются 1 раз в неделю [1,4]. Известно, что ГЭРД является хроническим прогрессирующим заболеванием. Отсюда вытекает

необходимость диагностики и лечения ГЭРБ на более ранних этапах его развития.

До недавнего времени наиболее достоверным методом диагностики ГЭРБ считалась 24-часовая рН-метрия (Gold Standard) [5]. Однако на протяжении последних 10 лет было доказано, что рН-метрия дает ложноотрицательные результаты при отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода (endoscopy-negative reflux disease) или (nonerosive reflux disease) [6,7]. Для преодоления противоречий между необходимостью раннего лечения, и отсутствием возможности массового направления на специальные методы обследования предлагаются вопросники с клиническими тестами [9-12].

Цель настоящей работы проверить эффективность скринингового тестирования для первичной диагностики и оценить метод лечения больных ГЭРБ путем растяжения нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров большой таблеткой (БТ).

Материал и методы

Всего было обследовано 37 больных, у которых при амбулаторном обращении был хотя бы один из симптомов ГЭРБ. Больные заполняли вопросник, предложенный для диагностики ларингофарингеального рефлюкса (таблица 1). В нем отмечались числа, которые соответствовали выраженности каждого из симптомов. Сумма отмеченных чисел представляет собой рефлюкс-индекс (РИ). Если РИ равен или больше 10, считается, что у больного имеется ларингофарингеальный рефлюкс [9,10] .

На основании величины РИ при первичном обращении все больные были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 20 больных, у которых РИ был менее 10. Возраст больных в этой группе колебался от 19 до 37 (в среднем 30 лет). Давность от начала заболевания колебалась от 3 мес. до 3 лет.

Таблица 1. Вопросник для скрининга гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Koufman)

Насколько сильно беспокоят Вас описанные ниже симптомы? Нет симптома – 0. Резко выраженный симптом – 5.						
Охриплость или изменение голоса	0	1	2	3	4	5
Першение в горле или стремление освободиться от раздражителя в горле	0	1	2	3	4	5
Обильная мокрота или насморк, выделяющаяся из задней части носа	0	1	2	3	4	5
Трудности при глотании пищи, жидкости или таблеток	0	1	2	3	4	5
Кашель после питья, еды или отдыха в горизонтальном положении	0	1	2	3	4	5
Одышка или случаи внезапно возникшего удушья	0	1	2	3	4	5
Назойливый кашель	0	1	2	3	4	5
Ощущение инородного тела в горле	0	1	2	3	4	5
Изжога, боль в грудной клетке или ощущение кислоты в горле или во рту	0	1	2	3	4	5
Рефлюкс индекс						

Во вторую группу вошли 17 больных, у которых РИ был 10 и более. Возраст больных находился в пределах 41-60 (в среднем 51 год). Давность заболевания колебалась от 5 до 35 лет. В 13 случаях произведено исследование пищевода и желудка с бариевой взвесью по описанной ранее методике [13,14].

Каждому больному было предложено проглотить, запивая водой, большие таблетки (БТ) диаметром 1.5–2.3 см и толщиной 0.5-0.7 см. Рекомендовалось проглотить 3 таблетки. По одной таблетке в день. Начиная с таблетки меньшего диаметра, и, кончая самой большой. Таблетки готовились из равного количества пищевой муки и сульфата бария. Они высушивались и покрывались тонким слоем агента, для улучшения скольжения в глотке. Только трое больных не смогли проглотить БТ. Они не включены в настоящее исследование.

Спустя 2 недели 1 месяц после приема БТ больные повторно заполняли вопросник, что позволило оценить эффективность лечения. В течение этого времени 31 больных никаких других методов лечения не получали. Шестеро продолжали принимать омепразол. Двое из них за этот период прошли гастроскопию: один из-за усиления болей после приема одной БТ (язва двенадцатиперстной кишки), а другой из-за отсутствия эффекта (эрозивный эзофагит и гастрит).

У 5 больных с ГЭРБ определялась скорость эвакуации из желудка до и спустя 3-6 дней после проглатывания последней большой таблетки. Для этого больной проглатывал, запивая водой, 30 бариевых таблеток разного диаметра (10 таблеток диаметром 2 мм, 10 – диаметром 4 мм и 10 диаметром 6 мм). Обзорные рентгенограммы брюшной полости производились через 2 и 4 часа после проема этих маленьких таблеток (МТ). Скорость эвакуации из желудка оценивалась по количеству таблеток, проникших в кишечник.

Результаты

В первой группе ИР колебался от 1 до 9 (в среднем 5.37 ± 0.37) (таблица 2). У 16 из них были только симптомы типичные для ГЭРБ: боль за грудиной или в эпигастрии, изжога и отрыжка. Только в 4 случаях имелись слабо выраженные симптомы со стороны носоглотки.

В одном случае боль в эпигастрии после приема БТ усилилась. При гастроскопии обнаружена язва двенадцатиперстной кишки. Средний индекс у оставшихся больных 1-й группы после приема БТ составил 0.56 ± 0.22 . Достоверно меньше, чем до лечения ($P < 0.001$). У 8 из них отмечено полное исчезновение ранее имевшихся симптомов, в том числе у двух больных, у которых боль в эпигастрии и за грудиной до приема БТ не проходила, несмотря на прием омепразола. У 11 больных наступило значительное улучшение. У 7 больных после приема БТ рефлюкс-индекс был равен "1" и только в одном случае оставались симптомы со стороны носоглотки. В случаях положительного эффекта бессимптомный период длился от 1 до 7 мес. Приводим типичные наблюдения.

Больной 26 лет обратился с жалобой на вздутие живота. При беседе оказалось, что он, таким образом, определял слабую боль в эпигастриальной области, возникающую через полчаса после приема пищи. При рентгенологическом исследовании диагностирована ГЭРБ (положительная водно-сифонная проба, укорочение нижнего пищеводного сфинктера, замедленное очищение пищевода). После приема БТ чувствовал себя здоровым на протяжении 6 месяцев. Когда боль в эпигастрии появилась вновь, начал принимать омепразол. Облегчение было частичным. После повторного приема БТ вновь чувствовал себя здоровым на протяжении 7 месяцев. Когда боль в эпигастрии появилась вновь, он в третий раз принял БТ с прежним успехом.

У 17 больных второй группы РИ в среднем был 20.1 ± 1.6 (таблица 2). Все больные сумели проглотить БТ. В 3 случаях никакого эффекта не было, в том числе у 2 больных с давностью заболевания 21 и 35 лет и с РИ 27 и 29. У третьего больного при гастроскопии обнаружен эрозивный эзофагит и гастрит.

Обращает на себя внимание, что чем меньше был РИ до приема БТ, тем более выражен был эффект лечения.

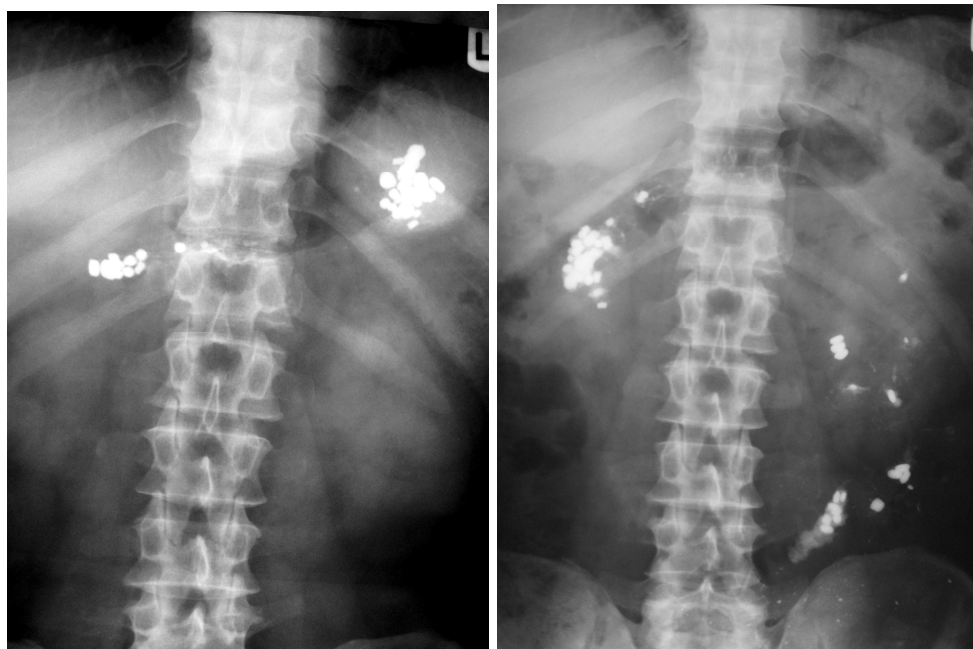
Таблица 2. Результаты обследования и лечения 37 больных с симптомами ГЭРБ при первичном обращении.

	1-я группа РИ < 10	2-я группа РИ = / > 10
Всего больных	20	17
Средний возраст	30 лет	51 год
Давность заболевания	3 – 39 мес.	5 – 35 лет
Рефлюкс индекс до лечения	5.37 ± 0.37	20.1 ± 1.6
Рефлюкс индекс после приема таблеток (16 б-ных)	0.56 ± 0.22 P<0.001	10.1 ± 2.8 P<0.01
Длительность лечебного эффекта	1 – 7 месяца	1-3 недели

Так, например, при РИ до "15" симптомы заболевания после приема БТ исчезали почти полностью. Только у одного сохранялась отрыжка в минимальной степени. Общий РИ у больных 2-ой группы после приема БТ был 10.1 ± 2.8 (P<0.01). Как правило, эффект лечения в этой группе больных был менее продолжительным (одна – три недели).

При изучении скорости эвакуации из желудка невозможно было подсчитать количество МТ по двум причинам. Некоторые таблетки растворялись, а другие группировались в одном месте, накладываясь друг на друга. Однако до приема

БТ у всех больных эвакуация из желудка начиналась только через 4 часа и была мизерной (рис 1). При исследовании через 3-6 дней после проглатывания БТ эвакуация начиналась уже через 2 часа после проглатывания МТ, а через 4 часа большинство из них уже находились за пределами желудка.



А.

Б.

Рис 1. Рентгенограммы брюшной полости больного 65 лет, выполненные через 4 часа после приема бариевых маркеров (МТ).

А. До приема больших таблеток. Все МТ находятся в желудке.

Б. Через 5 дней после приема больших таблеток. Почти половина МТ располагается в кишечнике.

Мы имеем опыт применения БТ для лечения ГЭРБ более чем у 100 больных. В настоящей работе приведены только те наблюдения, где результаты лечения можно было оценить по изменению РИ. Хотя прием БТ вызывает страх и неприятные ощущения, никаких осложнений мы не наблюдали. Передвигаясь по кишечнику, таблетки распадаются и уменьшаются в размере до полного исчезновения (рис 2). В двух случаях вне настоящего исследования: при язвенном стенозе пищевода (1) и при ахалазии (1) таблетки свободно вышли во время рвоты.

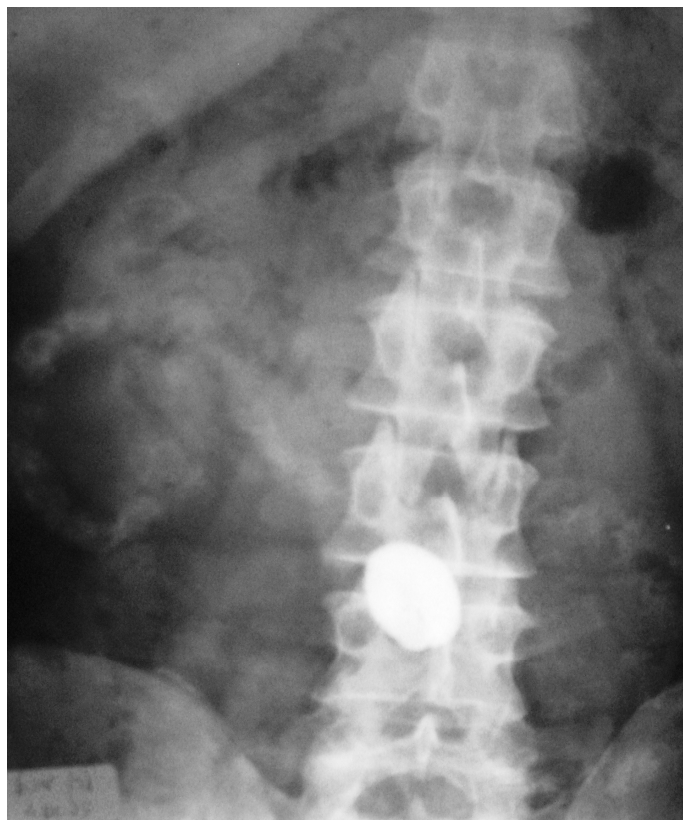


Рис 2.

Рентгенограмма сделана через 28 часов после приема последней таблетки. Уменьшенная в размере таблетка видна на уровне L 3-4. В петлях тонкой кишки видны следы бария из распавшегося поверхностного слоя таблетки.

Обсуждение

Еще 10 лет назад в качестве Gold Standard признавалась 24-часовая рН-метрия. Считалось, что $\text{pH} < 4$ в нижней трети пищевода $> 4\%$ времени исследования является признаком ГЭРБ. Поэтому такие болезненные состояния как "физиологическая отрыжка" и "простая изжога", которые при обследовании современными методами диагностики не выходят за пределы нормы, относят как патологию, не имеющую отношение к ГЭРД [15].

Однако для того чтобы первично определить нормальные границы рН, необходимо было сравнить данные рН-метрии с другим методом исследования у здоровых пациентов. Другого более точного метода исследования не было.

Следовательно, эти границы были установлены на основании корреляции с клиническими симптомами и данными эндоскопии. Во-первых, отбор нормы по клиническим симптомам невозможен, так как ГЭРБ может иметь доклинические формы, а также возможны периоды бессимптомного течения. В последние годы многие исследователи пришли к выводу, что ГЭРБ взрослых начинается в раннем детском возрасте. Исчезновение симптомов после лечения детей не означает выздоровление, т.е. имеются субклинические формы заболевания [16,17]. Показано, что у детей старше года, у которых в результате лечения клинические симптомы ГЭРБ исчезли, гистологические результаты выявляют патологию [17].

Во-вторых, оказалось, что на основании современных критериев рН-метрии не диагностируются случаи ГЭРБ без эрозии слизистой пищевода [6,7,18]. Не выявляются случаи ГЭРД с относительно высоким рН желудочного содержимого и, тем более, желчный рефлюкс [19]. Новый метод в виде импедантной рН-метрии стал признаваться более эффективным тестом [18]. Но критерии истины остались прежними.

Если сравнить данные обеих групп, становится очевидным, что чем старше больной и длительнее анамнез заболевания, тем больше и сильнее выражены жалобы. Создается впечатление, что речь идет о разных стадиях одного и того же заболевания.

В результате многолетнего опыта исследований верхнего отдела пищеварительного тракта у детей и взрослых мы пришли к следующим заключениям.

Во-первых, если больной впервые обратился к врачу даже с одним из симптомов, характерным для ГЭРБ (изжога, отрыжка после легкого завтрака, не сердечная боль за грудиной, хронический кашель без изменений на рентгенограмме грудной клетки или приступы астмы, возникшие во взрослом состоянии без связи с аллергией), мы считаем более вероятным, что у него ГЭРБ. Это заключение основывается, во-первых, на том, что наличие только одного симптома не отрицает ГЭРБ. Во-вторых, при рентгенологическом

обследовании таких больных по предложенной нами методике почти всегда мы обнаруживали изменение функции пищевода и нижнего пищеводного сфинктера [20,21]. Определение одного из типичных симптомов как доказательство ГЭРБ представляется логичным еще и потому, что ГЭРБ, как хроническое прогрессирующее заболевание, неизбежно должно начинаться с появления мало выраженных симптомов. Оно со временем "обрастает" новыми симптомами с постепенным утяжелением состояния. Следует учитывать, что в течение длительного периода жизни происходит смена клинических "масок". У младенцев чаще всего наблюдается рецидивирующая рвота. У взрослых появляется изжога, которая постепенно замещается болью за грудиной. В запущенных случаях или параллельно появляется хронический кашель или приступы бронхиальной астмы. Может создаться впечатление о том, что в разные периоды жизни больной страдал разными заболеваниями.

Во-вторых, мы согласны с рекомендациями канадских гастроэнтерологов, что "больные с изжогой и кислой регургитацией, включая эрозивный эзофагит или эндоскопически негативный рефлюкс, могут лечиться эмпирически как больные ГЭРБ, без предварительного обследования, если нет тревожных сигналов" [22]. Эту концепцию поддерживают американские и английские гастроэнтерологи [23].

Очевидно, что чем раньше поставлен диагноз и начато лечение, тем больше шансов прекратить его прогрессирование. Мы не видим целесообразности в применении РИ для диагностики ГЭРБ. Однако по величине РИ можно оценить выраженность патологического процесса и эффективность лечения.

Лечебный эффект БТ при ГЭРБ впервые был описан нами в 2005 году [24]. Сначала предполагалось, что это связано только с расширением нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Об этом свидетельствовало исчезновение или смягчение клинических симптомов ГЭРБ у детей раннего возраста после растяжения НПС раздутым баллоном катетера Фоли, извлеченным из желудка наружу. При манометрическом исследовании, выполненном сразу после этой процедуры, обнаружено повышение тонуса НПС и усиление его реакции на

раздражение по сравнению с показателями до растяжения НПС [25]. В лаборатории профессора Shafik было обнаружено усиление перистальтики пищевода и повышение тонуса НПС в ответ на растяжение НПС у здоровых добровольцев [26]. Однако, приготовленные описанным выше образом БТ проталкиваются перистальтической волной желудка через пилорический сфинктер. Исследование с контрастными МТ показывает, что растяжение пилорического сфинктера вызывает ускорение опорожнения желудка, что также может способствовать лечебному эффекту. Растяжение пилорического сфинктера применяется для улучшения эвакуации из желудка при гастропарезе [27,28]. Не только исчезновение или значительное улучшение клинических симптомов, но также манометрические и рентгенологические исследования свидетельствуют о наличии лечебного эффекта в результате приема БТ. Чем моложе пациент, тем более выражен и более стойкий эффект. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения патогенеза ГЭРБ, роли растяжения сфинктеров, а также установления показаний и усовершенствования способов применения БТ.

Заключение

Формула, определяющая ГЭРБ как недостаточность НПС, осложненная клиническими симптомами, ухудшающими качество жизни, является ошибочной, так как не учитывает возможность субклинического течения болезни. ГЭРБ является хроническим прогрессирующим заболеванием. Мы пришли к выводу, что больные обеих групп представляют собой разные стадии ГЭРБ. Чем раньше начато лечение, тем больше шансов прекратить его дальнейшее развитие. Наличие даже одного из типичных симптомов ГЭРБ является основанием для применения превентивного лечения без дополнительного инструментального обследования. РИ помогает оценить тяжесть заболевания и эффект лечения. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности и показаний к лечению больных ГЭРБ большими таблетками.

Литература.

1. Isolauri J, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med*. 1995;27:67–70.
2. Karamanolis G, Kotsalidis G, Triantafyllou K, Polymeros D, et al. Yield of Combined Impedance-pH Monitoring for Refractory Reflux Symptoms in Clinical Practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 April; 17(2): 158–163.
3. Bhatia J, Parish A. GERD or not GERD: the fussy infant. *J Perinatol*. 2009 May;29 Suppl 2:S7-11.
4. Patrick L. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Review of Conventional and Alternative Treatments. *Altern Med Rev*. 2011 Jun;16(2):116-33.
5. Ahmed T, Vaezi MF. The role of pH monitoring in extraesophageal disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005 Apr, 12(2):319-331.
6. Jones R, Galimiche JP. Review: what do we mean by GERD? –definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Aug, 22 Suppl 1:2-10.
7. Enerenziani S, Silfrim D. New development in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Jul; 21 (4)450-453.
8. Leggit JC. Evaluation and Treatment of GERD and Upper GI Complaints in Athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2011 Mar-Apr;10(2):109-14.
9. Cohen JT, Gil Z, Fliss DM. The reflux symptom index--a clinical tool for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux]. *Harefuah*. 2005 Dec;144(12):826-9, 912.[Article in Hebrew].
10. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):7-9.
11. Wong WM, Lam KF, Lai KS, et al. A validated symptoms questionnaire (Chinese GERDQ) for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 1;17(11):1407-13.

12. Fornari F, Gruber AC, Lopes Ade B, Cecchetti D, de Barros SG. Symptom's questionnaire for gastroesophageal reflux disease]. *Arq Gastroenterol*. 2004 Oct-Dec;41(4):263-7. Epub 2005 Mar 29.
13. Левин МД, Махлин АМ, Троян ВВ. К патогенезу гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1989; 12: 11-7.
14. Левин МД, Троян ВВ. Нормальная анатомия и физиология пищевода в рентгенологическом изображении и ее роль в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицина (Минск)* 2006; 3:32-6.
15. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion*. 2009;79(3):131-6.
16. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):641-4.
17. Winter HS, Illueca M, Henderson C, Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scand J Gastroenterol*. 2011 Oct;46(10):1157-68. Epub 2011 Jun 15.
18. Weber C, Davis CS, Fisichella PM. Current applications of evolving methodologies in gastroesophageal reflux disease testing. *Dig Liver Dis*. 2011 May;43(5):353-7.
19. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):146-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04709.x. Epub 2011 May 25.

20. Левин МД. Клинико-рентгенологические формы гастроэзофагеального рефлюкса у детей. Здравоохранение Белоруссии. 1988, № 1, с. 34-39.
21. Levin M, Fidelman Z, Korshun Z. X-Ray representation of the lower esophageal sphincter in the elderly. Gerontology (Israel). 2000, 4. p. 21-30.
22. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, et al; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. Can J Gastroenterol. 2005 Jan;19(1):15-35.
23. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Nov 15;30(10):1030-8. Epub 2009 Sep 8.
24. Левин МД, Троян ВВ. Эффект растяжения пищевода и нижнего пищеводного сфинктера при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Медицина (Минск) 2007; 4: 64-6.
25. Троян ВВ, Левин МД, Махлин АМ. Способ лечения гастроэзофагеального рефлюкса у детей. – АС (СССР). № 1780724.- Оpubл. БИ. 46.-1990.
26. Shafik A, Shafik I, El-Sibai O, Mostafa R. Effect of lower esophageal sphincter distension and acidification on esophageal pressure and electromyographic activity: the identification of the “sphinctero-esophageal excitatory reflex”. Ann Thorac Surg. 2005 Apr, 79 (4): 1126-1131.
27. Левин МД, Троян ВВ. Нарушение функции пилорического канала как причина замедления эвакуации из желудка. Медицина (Минск) 2008, 4: 74-78.
28. Patric A, Epstein O. Gastroparesis. Review article. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(9):724-40.