

І.Г. Палій, С.В. Зайка, І.В. Ткачук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Діагностика функціональних розладів стравоходу в контексті Римських критеріїв IV перегляду

Функціональні захворювання органів травлення займають особливе місце серед усіх хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Тривалий час ці захворювання були такими собі «пасербицями медицини», за визначенням А.В. Фролькіса. Це було пов'язано здебільшого з певними труднощами їх діагностики, відсутністю чітких алгоритмів лікування, плутаниною в термінології і незначною кількістю публікацій, присвячених цій проблемі (Фролькіс А.В., 1991; Фадеєнко Г.Д., 2002).

Функціональні розлади (ФР) ШКТ — це різноманітні комбінації хронічних та/чи рецидивуючих симптомів, які часто свідчать про порушення рухової функції та чутливості ШКТ (Drossman D. et al., 2006; Корендович І.В. та співавт., 2014; Корендович І.В., Бабенко Т.О., 2016). Не несучи загрози для життя, вони значно погіршують його якість. Найчастіше функціональні захворювання діагностують в осіб молодого працездатного віку (20–45 років). Це спричиняє великі економічні збитки для суспільства, оскільки поширеність диспептичних скарг серед дорослого населення досягає 45% (хоча за медичною допомогою звертаються лише до 25% пацієнтів) (Корендович І.В., Бабенко Т.О., 2016; Paliy I.G. et al., 2017).

ФР ШКТ визнані самостійною нозологічною формою і розглядаються як психосоціальні захворювання. Наразі сформована нова біопсихосоціальна модель ФР ШКТ, яка включає кілька детермінант: порушення моторики, до яких часто приєднуються зміни секреторної та всмоктувальної функцій, вісцеральна гіперчутливість, порушення стану мікрофлори ШКТ, зміна мукозального імунітету та запального потенціалу слизової оболонки.

Принципово новим у цій концепції є фактор мукозального гомеостазу, під яким розуміють здатність слизової оболонки забезпечувати свою стабільність. Крім того, біопсихосоціальна модель розглядає деякі інфекційні та неінфекційні фактори як коморбідні ФР ШКТ, тому важливим компонентом курації хворих є виявлення та усунення цих чинників. Основними в їх патогенезі вважають порушення моторної функції та вісцеральної чутливості, проте до них часто приєднуються зміни секреторної, всмоктувальної функцій, мікрофлори ШКТ та запального потенціалу слизової оболонки (Печуров Д.В. і соавт., 2014; Майданник В.Г., 2016).

Говорячи про визначення поняття ФР ШКТ, слід підкреслити, що воно багато разів змінювалося залежно від погляду на природу захворювань, глибини наукових знань, наукових доказів, рівня підготовки та кваліфікації клініцистів, наприклад від «відсутності органічних захворювань та структурних порушень» або стрес-індукованих чи психічних розладів до «дисморфних розладів» або, відповідно до Римських критеріїв III перегляду, до «порушень гастроінтестинального функціонування».

Для правильного неупередженого підходу до менеджменту ФР ШКТ у науковому аспекті необхідно було створити конструктивне робоче визначення цього терміна. У зв'язку з цією необхідністю Радою директорів розроблено нове визначення і розповсюджено між головами комітетів Римських критеріїв IV перегляду для коригування та ухвалення. Таким чином, узгоджене визначення ФР ШКТ отримало наступне формулювання: **«ФР ШКТ є розладами взаємодії між кишечником і головним мозком»** (disorders of gut — brain interaction) (Ткач С.М., 2016; Drossman D., 2016).

Оновлена Римська класифікація ФР ШКТ базується на оцінці симптомів, а не фізіологічних критеріїв, що є перевагою при ви-

користанні в клінічних умовах, оскільки відразу дозволяє встановити первинний діагноз. У деяких випадках можуть також застосовуватися фізіологічні критерії, якщо вони дозволяють уточнити діагноз. Крім того, класифікація побудована за анатомічним принципом, що дає можливість у більшості випадків пов'язати діагноз з певним органом. Проте іноді при больових формах ФР ШКТ (наприклад при синдромі подразненого кишечника, функціональній диспепсії, центрально-опосередкованому абдомінальному больовому синдромі) точно встановити локалізацію болю дуже важко (Ткач С.М., 2016; Drossman D., 2016).

На думку експертів, оновлене визначення найбільш точно відповідає сучасному розумінню патофізіологічних процесів, які окремо або разом окреслюють особливості симптомів, які характеризують Римську класифікацію ФР. Наведене визначення легко зрозуміти і прийняти лікарям, науковцям, регулюючим органам та фармацевтичній промисловості, а також пацієнтам (Майданник В.Г., 2016; Drossman D., 2016).

Автори нових Римських критеріїв IV пропонують всюди, де це можливо, не застосовувати термін «функціональний» (Ткач С.М., 2016; Drossman D., 2016). Слід зазначити, що дебати про те, щоб вилучити або змінити цей термін тривають уже кілька десятиліть. Однак слово «функціональний» вже настільки міцно увійшло в медичну термінологію, що зараз його поки дуже важко відразу вилучити або замінити. Проте його вживання має свої обмеження, оскільки воно є неспецифічним і досить знаковим для хворих. Тому і запропонована нова дефініція ФР ШКТ (порушення взаємодії між ШКТ та центральною нервовою системою) з метою уточнення їх значення і розуміння, а слово «функціональний» вилучене з назви розділів (наприклад «Езофагеальні розлади» замість «Функціональні езофагеальні розлади») і деяких діагнозів (наприклад «Нетримання калу» замість «Функціональне нетримання калу»), що було притаманним Римським критеріям III перегляду. Діагноз «Функціональний абдомінальний больовий синдром» змінений на «Центрально-опосередкований абдомінальний больовий синдром» як більш відповідний патогенезу цього розладу.

У розділ «Езофагеальні розлади» додано діагноз «Рефлюксна гіперсенситивність», який відділений від поняття функціональної печії і, відповідно, неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Під це визначення потрапляють пацієнти, які мають фізіологічний гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), але надмірно чутливі до фізіологічної дії кислоти і внаслідок цього відчувають печію (Ткач С.М., 2016; Drossman D., 2016).

Проте деякі клінічні розлади, такі як функціональна печія або функціональна діарея, залишилися з колишніми назвами, оскільки дозволяють розмежувати розлади, які мають схожі симптоми, але відмінні за явними структурними змінами в їхньому перебігу.

Внесені зміни мінімізують значення терміна «функціональний» і відображають сучасні уявлення про взаємодію ШКТ із центральною нервовою системою.

Таким чином, нова система класифікації є важливим компонентом для впорядкування цих розладів, але ефективного управління вимагає біопсихосоціального підходу, що враховує мінливість і складність пацієнтів з такими розладами (Майданник В.Г., 2016).

Яким же має бути діагностичний пошук функціональних порушень у світлі оновлень Римських критеріїв 2016 р.?

Зупинимося більш детально на стравохідних розладах, які представлені у Римських критеріях IV перегляду наступними дефініціями: «функціональний загрудинний біль», «функціональна

печія», «рефлюксна гіперчутливість», «ком в горлі» та «функціональна дисфагія».

Насамперед слід зосередитися на точному розумінні визначення цих порушень.

Функціональна печія — відчуття печіння або болю за грудиною, які рефрактерні до оптимальної терапії антисекреторними препаратами при відсутності у хворого ГЕРХ, патоморфологічних змін слизової оболонки стравоходу, а також структурних і рухових порушень стравоходу, здатних пояснити ці скарги. Причому такі симптоми виникають з частотою ≥ 2 разів на тиждень, відзначаються протягом останніх 3 міс при загальній тривалості > 6 міс і зберігаються, незважаючи на оптимальну терапію інгібіторами протонної помпи, при відсутності фізіологічного або патологічного рефлюксу, еозинофільного езофагіту та захворювань стравоходу з порушенням його рухової функції.

Гіперчутливість стравоходу до рефлюксу — комплекс стравохідних симптомів (печія, біль за грудиною), що виникає у відповідь на фізіологічні рефлюкси при нормальної ендоскопічній картині та відсутності відхилень від норми при моніторингу рН в стравоході. У Римських критеріях III перегляду вказаний стан не вважається функціональним, а розглядається як одна з форм неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ), а на сьогодні пацієнти з гіперчутливістю стравоходу до рефлюксу становлять 36% всіх хворих, у яких спочатку діагностували НЕРХ.

Однак зазначимо, що до сьогодні не до кінця зрозумілими залишаються механізми формування відчуття печії (Лазебник Л.Б., 2008; Бордин Д.С. і соавт., 2011). За постулат прийнято вважати, що порушення хеморецепторів стравоходу відбувається як при безпосередньому впливі кислого рефлюксу, так і опосередковано через медіатори запалення, що призводить до виникнення симптомів. Показано, що частота появи печії напряму залежить від вираженості патологічного ГЕР, разом з тим не кожен рефлюксний епізод супроводжується симптомами. Отже, як правило, печія є наслідком патологічного ГЕР як кислоти, так і дуоденального вмісту (Бордин Д.С. і соавт., 2011). При цьому формування відчуття печії може бути пов'язане з порушеннями моторики стравоходу та підвищеною чутливістю його слизової оболонки на фоні розладів центральної та периферичної іннервації (Fass R., 2001; Бордин Д.С. і соавт., 2011).

Так, у низки хворих печія є наслідком підвищеної чутливості стравоходу до фізіологічного рівня впливу кислоти (Sarkar S. et al., 2000; Бордин Д.С. і соавт., 2011). Така гіперчутливість стравоходу може бути пов'язана зі змінами психічного статусу (занепокоєння, тривожність, депресія і т.д.), на фоні яких хворий відчуває навіть малоінтенсивний вплив як досить болісний (Trimble K.C. et al., 1995; Бордин Д.С. і соавт., 2011). Це підтверджують дані про те, що на тлі стресу не відмічається збільшення кількості кислих рефлюксів, проте методи, спрямовані на усунення його наслідків (гіпноз, м'язова релаксація), сприяють полегшенню рефлюксасоційованих симптомів (McDonald-Haile J. et al., 1994; Бордин Д.С. і соавт., 2011). Водночас психологічно індукований стрес призводить до зменшення порогу сприйняття й збільшення відчуття кислоти при її інфузії в стравохід незалежно від ступеня ураження його слизової оболонки (Fass R. et al., 2000; Бордин Д.С. і соавт., 2011).

Таким чином, печія може бути наслідком впливу різних факторів, включаючи такі, що не пов'язані з ГЕР (Бордин Д.С. і соавт., 2011).

Алгоритм диференційної діагностики пацієнта з печією наведено на рис. 1.

Клінічний випадок № 1

Пацієнт Г., 36 років. Скарги на відчуття печії 2–3 рази на тиждень. Призначене обстеження: багатогодинний езофагогастро-рН-моніторинг з провокуючим сніданком (кава + кекс). Результат: показники в межах норми (0 ГЕР при нормі < 7 ; 0% часу з рН < 4 в стравоході при нормі $< 4,5\%$) (рис. 2).

Висновок: функціональна печія.

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Н., 43 роки. Скарги на відчуття печії. Призначене обстеження: багатогодинний езофагогастро-рН-моніторинг з провокуючим сніданком (кава + кекс). Результат: показники

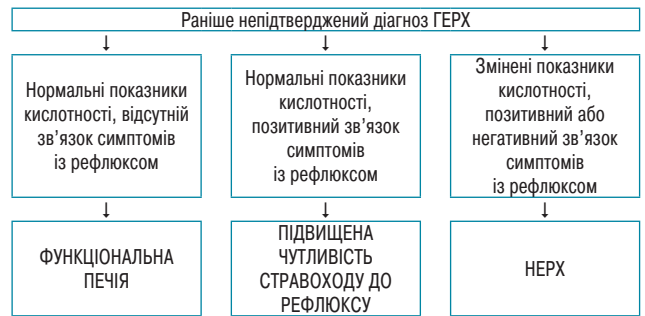


Рис. 1. Алгоритм диференційної діагностики пацієнта з печією



Езофагоімпеданс-рН-моніторинг: цифровий аналіз

ГЕР	Кислі	Слабокислі	Слаболужні	Загалом
Рідинні	0	2	0	2
Газові	–	–	–	1
Змішані	0	1	0	1
Загалом ГЕР	0	3	0	3

Рис. 2. Багатогодинний езофагогастро-рН-моніторинг з провокуючим сніданком у хворого Г. із функціональною печією



Езофагоімпеданс-рН-моніторинг: цифровий аналіз

ГЕР	Кислі	Слабокислі	Слаболужні	Загалом
Рідинні	1	2	0	3
Газові	–	–	–	0
Змішані	2	0	0	2
Загалом ГЕР	3	2	0	5

Рис. 3. Багатогодинний езофагогастро-рН-моніторинг з провокуючим сніданком у пацієнтки Н. із гіперчутливим стравоходом

в межах норми (3 кислотних ГЕР при нормі < 7 ; 0,6% часу з рН < 4 в стравоході при нормі $< 4,5\%$) (рис. 3).

Висновок: гіперчутливість стравоходу до рефлюксу.

Клінічний випадок № 3

Пацієнт Б., 46 років. Скарги на періодичне відчуття печії, переважно після прийому їжі. Призначене обстеження: багатогодинний езофагогастро-рН-моніторинг з провокуючим сніданком (кава + кекс). Результат: наявний патологічний ГЕР (11 кислотних ГЕР при нормі < 7 ; збільшення часу з рН < 4 в стравоході до 6,4% при нормі $< 4,5\%$) (рис. 4).

Висновок: НЕРХ.

Окремої уваги заслуговує феномен постпрандіальної печії. Виникнення печії після їди раніше пов'язували з наявністю у пацієнтів гіперацидності та неадекватною буферною дією їжі. Однак при аналізі даних рН-моніторингу у пацієнтів із диспепсією встановлено, що після прийому їжі на поверхні вмісту шлунка в зоні стравохідно-шлункового переходу утворюється шар кислоти (середній рівень рН 1,6), який не залежить від зниження загальної кислотності вмісту (рН 2,5),

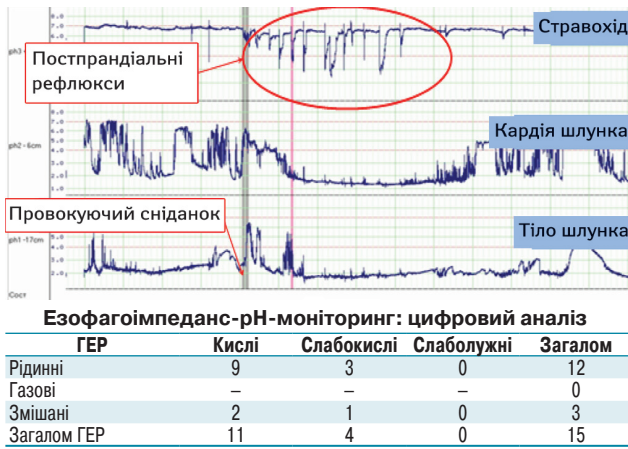


Рис. 4. Багатодинний езофагогастро-pH-моніторинг з провокуючим сніданком у пацієнта Б. із НЕРХ

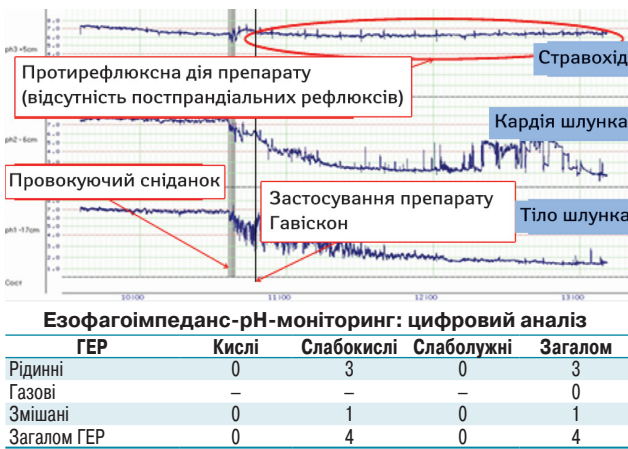


Рис. 5. Багатодинний езофагогастро-pH-моніторинг з провокуючим сніданком у пацієнтки Н. із гіперчутливим стравоходом на тлі прийому препарату Гавіскон

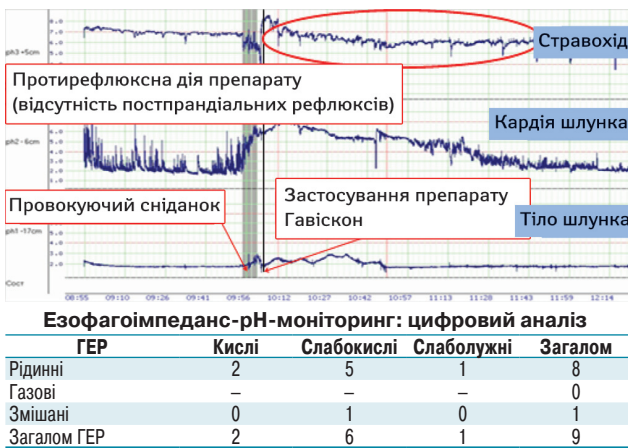


Рис. 6. Багатодинний езофагогастро-pH-моніторинг з провокуючим сніданком у пацієнта Б. з НЕРХ на тлі прийому препарату Гавіскон

за рахунок буферних властивостей їжі, що поступає, в інших відділах шлунка (Fletcher J. et al., 2001; Харченко Н.В. і соавт., 2014). Цей феномен називається «кислотою кишеньо».

Кишенья являє собою шар концентрованої соляної кислоти з пепсином, розташований над менш агресивним іншим шлунковим вмістом. Кислотна кишенья забезпечує одну з основних функцій HCl — деконтамінацію (знезараження) їжі та води.

Більшість випадків кислотного рефлюксу фіксували після прийому їжі, причому pH рефлюктату, що потрапляє в стравохід, становив саме 1,6 (Fletcher J. et al., 2001; Харченко Н.В. і соавт., 2014).

Явище постпрандіальної кислотної кишені, або скучення шлункового соку з високою кислотністю, в проксимальному відділі шлунка відмічали й у здорових осіб, у яких, особливо після прийому їжі, вміст шлунка розподіляється нерівномірно. На підставі даних магнітно-резонансної томографії припустили, що постпрандіальна кислотна кишенья формується в результаті недостатнього змішування харчової грудки зі шлунковим соком у проксимальному відділі, який є відносно нерухомим.

Встановлено, що у пацієнтів із ГЕРХ ця кислотна кишенья є більшою й розташована ближче до зони стравохідно-шлункового переходу (або навіть заходить у нього в порівнянні зі здоровими особами (Clarke A.T. et al., 2008; Харченко Н.В. і соавт., 2014).

Саме кислотна кишенья є джерелом рефлюктату з високою кислотністю (pH 1,6), що надходить у дистальний відділ стравоходу після прийому їжі, оскільки в інших відділах вміст буферизований їжею (pH 2,5). Кислотна кишенья формується через 15 хв після їди та зберігається близько 2 год (Oliver K., Davies G., 2008; Харченко Н.В. і соавт., 2014; Paliy I.G. et al., 2017).

У цьому випадку для допомоги хворому слід застосувати альгінатний препарат. Альгінати — група препаратів на основі альгінової кислоти, що отримуються з морських бурих водоростей. Застосування альгінатів основане на тому, що вони надають структурності (гелі, волокна) і в'язкості рідким розчинам і стабілізують емульсії та дисперсанти (Булгаков С.А., 2013; Харченко Н.В. і соавт., 2014; Paliy I.G. et al., 2017).

Основним механізмом дії альгінатів (препарат Гавіскон) є їхня здатність утворювати механічний гелевий бар'єр, або «пліт», який призупиняє закидання кислого вмісту шлунка у стравохід. При рефлюксі та регургітації гелі з більшою ймовірністю, ніж вміст шлунка, потрапляє в просвіт стравоходу і зменшує подразнення слизової оболонки. Альгінат натрію зумовлює антирефлюксний ефект незалежно від типу рефлюксу, тобто перешкоджає закиду як кислого шлункового, так і лужного дуоденального вмісту в стравохід. Антирефлюксні властивості альгінатів, які зберігаються досить тривалий термін (>4,5 год), дозволяють забезпечити фізіологічний спокій для слизової оболонки стравоходу шляхом значного зниження частоти гастроєзофагеальних і дуоденогастроєзофагеальних рефлюксів (Булгаков С.А., 2013; Харченко Н.В. і соавт., 2014; Paliy I.G. et al., 2017).

Крім антирефлюксних, альгінати володіють такими властивостями, як:

- механічне запобігання ГЕР (однакова ефективність як при кислотних, так і при лужних рефлюксах);
- сорбційна активність (адсорбують жовчні кислоти, пепсин, трипсин, лізолецитин, що важливо для пацієнтів із жовчним рефлюксом);
- відсутність впливу на евакуаторну функцію шлунка, а також на pH його вмісту, що дозволяє максимально зберегти фізіологічні процеси травлення в шлунку;
- відсутність системної дії та сприятливий профіль безпеки (компоненти препарату не всмоктуються і не потрапляють у системний кровотік), дозволяють застосування в період вагітності та годування грудьми;
- регенераторний та цитопротекторний ефект;
- слабкий послаблювальний та прокінетичний ефект;
- за рахунок затримки всмоктування води сприяють відновленню нормальної перистальтики стравоходу, шлунка й кишечника (Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., 2013)

Для демонстрації ефективності застосування альгінатів (Гавіскон) наводимо клінічні спостереження.

Клінічний випадок № 2 (продовження)

Пацієнтка Н., 43 роки. На наступний день проведено повторний езофагогастро-pH-моніторинг із провокуючим сніданком та застосуванням препарату Гавіскон через 15 хв після сніданку. Показники в межах норми (0 кислотних GER при нормі <7; 0% часу з pH <4 в стравоході при нормі <4,5%) (рис. 5).

Клінічний випадок № 3 (продовження)

Хворий Б., 46 років. На наступний день проведено повторний езофагогастро-pH-моніторинг із провокуючим сніданком та прийомом препарату Гавіскон через 15 хв після сніданку. Показники в межах норми (2 кислотних GER при нормі <7; 0,2% часу з pH <4 в стравоході при нормі <4,5%) (рис. 6).

Рекомендації щодо особливостей застосування препарату Гавіскон запропонували А.В. Зайченко та Т.Б. Равшанов (2016):

1. Гелеподібний бар'єр, що формується альгінатами в кислому середовищі за допомогою іонів кальцію, зберігає свої бар'єрні властивості до 4 год. Обов'язковою умовою такого тривалого ефекту є відсутність механічних факторів, що руйнують бар'єр. Такими чинниками можуть бути інтенсивні фізичні вправи, а також, що більш ймовірно, часті перекуси після прийому препарату. Пацієнтів слід попереджати про те, що перекушувати між прийомами їжі при застосуванні препарату Гавіскон не слід.

2. З огляду на те, що кислотна кишеня, яка є, згідно з останніми науковими дослідженнями, основним резервуаром кислого рефлюксу, формується через 15–20 хв після прийому їжі, застосовувати препарат Гавіскон доцільно безпосередньо через 10–15 хв після їди.

3. Гавіскон не всмоктується і не має системного впливу, тому при призначенні його пацієнтам похилого віку немає необхідності в зниженні дози навіть при наявності у них супутньої ниркової або печінкової патології.

4. Завдяки відсутності системного ефекту, наявності гарної доказової бази, яка підтверджує достатню ефективність і безпеку застосування препарату Гавіскон в період вагітності, його можна рекомендувати при печії вагітних протягом усього періоду гестації, а також при годуванні грудьми.

Підбиваючи підсумки, можна зробити висновок, що діагностика та лікування функціональних стравохідних розладів є складним завданням, у вирішенні якого істотною допомогою може надати застосування альгінатів (препарат Гавіскон), що показані як засоби вибору.

Список використаної літератури

Бордин Д.С., Машарова А.А., Дроздов В.Н. и др. (2011) Диагностическое значение альгинатного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология, 382: 18–24.

Булгаков С.А. (2013) Альгинаты в купировании клинических проявлений диспепсии и расстройств гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сучасна гастроентерол., 1(69): 80–84.

Зайченко А.В., Равшанов Т.Б. (2016) Симптоматическое лечение изжоги: что нового? Взгляд клинического фармаколога. Укр. мед. часопис, 1(111): 73–75.

Корендович І.В., Бабенко Т.О. (2016) Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту в дітей та підлітків. Практ. лікар, 3(5): 1–16.

Корендович І.В., Свінціцький А.С., Ревенок К.М., Маляров С.О. (2014) Психофармакологічний підхід з використанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у терапії функціональної диспепсії. Лік. справа, 10: 58–64.

Лазебник Л.Б. (2008) Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения. Терапевт. арх., 2: 5–11.

Майданник В.Г. (2016) Римські критерії IV (2016): що нового? Міжнар. журн. педіатр. акушер. гінекол., 1(10): 8–18.

Печуров Д.В., Тяжева А.А., Алленова Ю.Е., Шахматова Е.А. (2014) Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? Вopr. дет. диетол., 12(1): 61–65.

Ткач С.М. (2016) Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии? Сучасна гастроентерол., 4(90): 116–122.

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. (2013) Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов. Леч. врач, 11: 12.

Фадєєнко Г.Д. (2002) Функціональні захворювання органів травлення. Щоденник лікаря, 1: 87–91.

Фролькис А.В. (1991) Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Медицина, Ленинград, 220 с.

Харченко Н.В., Джанелидзе Д.Т., Марухно И.С., Герасименко О.М. (2014) Применение препаратов альгиновой кислоты в терапии больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сучасна гастроентерол., 2(76): 47–52.

Clarke A.T., Wirz A.A., Manning J.J. et al. (2008) Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. Gut, 57(3): 292–297.

Drossman D. (2016) Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterol., 150(6): 1262–1279.

Drossman D., Corazzari E., Delvaux M. et al. (2006) Rome III The Functional Gastrointestinal Disorders. Yale University Section of Digestive Disease: Degnon Associates, Ed. 3: p. 1052.

Fass R. (2001) Focused clinical review: nonerosive reflux disease. Medscape Gastroenterol., 3: 1–13.

Fass R., Malagon I., Naliboff B. et al. (2000) Effect of psychologically induced stress on symptom perception & autonomic nervous system response of patients with erosive esophagitis and non erosive reflux disease. Gastroenterology, 3250: 118.

Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. (2001) Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. Gastroenterology, 121(4): 775–783.

McDonald-Haile J., Bradley L.A., Bailey M.A. et al. (1994) Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology, 107: 61–69.

Oliver K., Davies G. (2008) Heartburn: influence of diet and lifestyle. Nutr. Food Sci., 38: 548–554.

Paliy I.G., Zaika S.V., Ksenchyn O.O. (2017) Alginate effect on postprandial refluxes and pH of stomach content: results of pH-impedance monitoring combined with stomach pH monitoring in reflux patients. UEG J., 5 (Suppl. 1): 355.

Sarkar S., Aziz Q., Woolf C.J. et al. (2000) Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. Lancet, 356: 1154–1159.

Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. (1995) Lowered esophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. Gut, 37: 7–12.

Одержано 26.04.2019