

## **ГЕРХ: сучасні уявлення про етіопатогенез, діагностику та лікування (частина I)**

**Журавльова Л.В., Боброннікова Л.Р., Лахно О.В.**

Харківський національний медичний університет

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) - одне з найбільш поширених захворювань органів травлення. Останнім часом вона привертає до себе увагу вчених і практикуючих лікарів багатьох країн світу, що пов'язано із зростанням частоти виявлення даної патології, різноманітністю клінічних проявів, що включають екстраєзофагеальні ознаки. Тривала консервативна терапія в ряді випадків не дає бажаного ефекту, і тому необхідно хірургічне лікування. Можливий розвиток таких ускладнень, як пептичні виразки, стриктури стравоходу, стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу та ін [1,2].

У 1997 р. на 6-й об'єднаному Європейському тижні гастроентерології в Бірмінгемі (Великобританія) було заявлено: «XX століття - століття виразкової хвороби, XXI - століття гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби». Цей лозунг найбільш повно відображає увагу лікарів багатьох країн до проблеми ГЕРХ. У жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі в Генвалі (Бельгія) ГЕРХ була визнана самостійною нозологічною одиницею [3, 4].

У 2006 р. опублікована доповідь «Монреальське визначення та класифікація гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби», згідно з яким ГЕРХ дано визначення «як стану, що розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунку викликає появу тривожних пацієнта симптомів і / або розвиток ускладнень. При цьому найбільш характерними симптомами ГЕРХ є печія і регургітація (відрижка, кисла відрижка), а найбільш поширеним ускладненням - рефлюкс-езофагіт» [5].

Згідно з визначенням ВООЗ, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба - це хронічне рецидивуюче захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони і характеризується спонтанним

або регулярним закиданням у стравохід шлункового та дуоденального вмісту, що призводить до пошкодження дистального відділу стравоходу з розвитком в ньому ерозивно-виразкових, катаральних і / або функціональних порушень [5].

Поширеність ГЕРХ, включаючи її неерозивну форму - НЕРБ, зберігається стабільно високою протягом останніх десятиліть - захворювання виявляється у 40-50% дорослого населення. Поширеність печії і ерозивного езофагіту максимальна в США і країнах Західної Європи (близько 20% населення) і мінімальна в Китаї (2,5%) та Кореї (3,5%). При цьому щодня симптоми ГЕРХ зазнають 4-10% осіб, щотижня - 20-30% і щомісяця - близько 50% опитаних [6, 7].

**Класифікація ГЕРХ.** У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКБ-10) вона представлена в рубриці K21 і підрозділена на 2 форми:

К 21.0 гастроезофагеальний рефлюкс з езофагітом (синонім рефлюкс-езофагіт)

К 21.9 гастроезофагеальний рефлюкс без езофагіту

Ці форми відповідають класифікації Генвальської конференції (1999): «ендоскопічно позитивна ГЕРХ», морфологічним критерієм якої є ерозивний езофагіт різного ступеня вираженості (ерозивна ГЕРХ) і «ендоскопічно негативна ГЕРХ», яка проявляється катаральним запаленням дистального відділу стравоходу. Виділяють ГЕРХ ускладненого перебігу (рецидивуюча виразка, стриктура, кровотеча, стравохід Баррета, аденокарцинома стравоходу) [5].

ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом характеризується наявністю певних ушкоджень слизової оболонки стравоходу, виявлених при ендоскопії (ерозії, виразки). ГЕРХ без езофагіту або неерозивна рефлюксна хвороба характеризується наявністю «малих ознак» - набряк, гіперемія слизової оболонки стравоходу.

Морфологічно ГЕРХ характеризується різним ступенем вираженості запально-дистрофічних і ерозивно-виразкових уражень стравоходу з розвитком в ньому склеротичних, атрофічних та метапластичних змін.

Відповідно до класифікацій, прийнятими в ендоскопічній практиці, дистальний езофагіт може реєструватися у вигляді катаральної і ерозивно-виразкової форм, що розрізняються ступенем вираженості і площею дефектів слизової оболонки стравоходу [8].

За ступенем важкості ГЕРХ виділяють (Savary M., Miller G., 1993, із змінами Шептуліна А.А., 2001) (таб. 1):  
Таблиця 1. Класифікації ГЕРХ за ступенем важкості (по Savary M., Miller G., 1993, с зміни Шептуліна А.А., 2001)

<b>Ступінь тяжкості</b>	<b>Характеристика змін</b>
I ступінь	катаральний езофагіт, поодинокі ерозії захоплюють менше 10% поверхні слизової оболонки дистального відділу стравоходу;
II ступінь	зливні ерозії, які захоплюють до 50% поверхні слизової оболонки дистального відділу стравоходу;
III ступінь	циркулярно розташовані зливні ерозії, які займають практично всю поверхню слизової оболонки стравоходу;
IV ступінь	утворення пептичних виразок і стриктур стравоходу, тонкокишкова метаплазія слизової оболонки стравоходу (стравохід Баррета).

Лос-Анджелеська класифікація ГЕРХ (1995) також виділяє 4 ступені ураження стравоходу [10]:

Ступінь А – одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу, кожне з яких завдовжки не більше 5 мм, обмежене однією складкою слизової оболонки;

Ступінь В - одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу завдовжки більше 5 мм, обмежене складками слизової оболонки, причому пошкодження не розповсюджуються між двома складками;

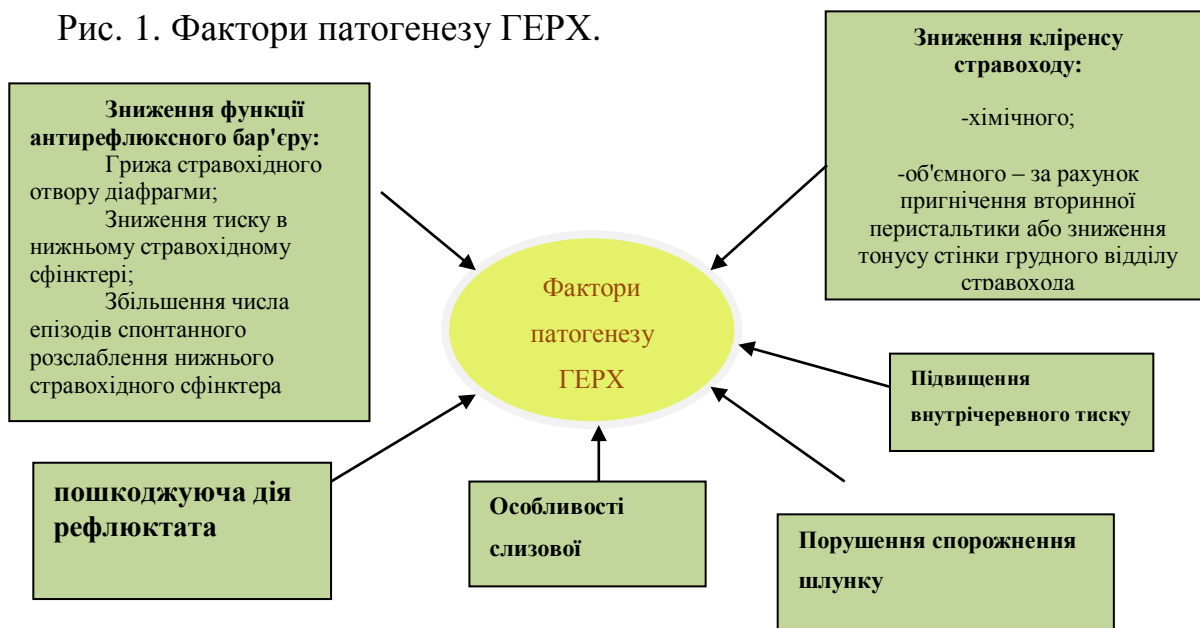
Ступінь С - одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу завдовжки більше 5 мм, обмежене складками слизової оболонки, причому пошкодження розповсюджуються між двома складками, але займають менше 75 % кола стравоходу;

Ступінь D – пошкодження слизової оболонки стравоходу, що охоплюють 75 % і більше по його колу;

**Етіопатогенез.** Основні фактори ризику розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: паління, неправильне харчування, надмірна вага і ожиріння, вагітність, прийом лікарських препаратів, портальна гіпертензія.

ГЕРХ - багатфакторний і далеко не повністю вивчений процес (рис. 1). Безпосередня причина його - гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР) [10].

Рис. 1. Фактори патогенезу ГЕРХ.



Фактори, що призводять до ГЕРХ:

- Нефективність антірефлюксних механізмів;
- «Агресивна» природа і великий обсяг рефлюксного матеріалу;
- Тривалий вплив рефлюксного матеріалу на слизову стравоходу.

Виділяють наступні антирефлюксні механізми:

1. Спроможність нижнього стравохідного сфінктера (НПС), який в свою чергу включає:

- Підтримку тиску НПС на рівні від 15 до 25 мм. рт. ст.;
- Компресійно-клапанний механізм кардії (клапан Губарева);
- Стискуючу дію на дистальну частину стравоходу внутрішніх ніжок діафрагми, що утворюють м'язове кільце (переважно правою);
- Внутрішньочеревне розташування дистальної частини стравоходу на відстані не менше 1 см;
- Поздовжні складки стравоходу, які малочутливі до кислотного вмісту, в області його з'єднання з шлунком утворюють подобу пробки, що перешкоджає рефлюксу.

2. Дієвий стравохідний кислотний кліренс, що включає:

- Первинну, ініційовану глотковим ковтанням, і вторинну перистальтику стравоходу;
- Змивання і нейтралізацію залишкового вмісту слиною, що проковтується;
- Резистентність слизової оболонки стравоходу до рефлюктата.

3. Своєчасне спорожнення шлунка, яке обумовлюється нормальним станом моторно-евакуаторної і секреторної функції шлунка, внутрішньошлунковим

тиском, безперешкодне проходження харчових мас через воротар в дванадцятипалу кишку [11].

Неспроможність хоча б одного з перерахованих вище компонентів веде до GER.

До факторів агресії відносяться кислий або лужний GER, підвищення внутрішньоабдомінального, внутрішньошлункового тиску, гіперсекреція соляної кислоти, зниження евакуаторної функції шлунка.

У розвитку GERX велику роль відіграє склад рефлюктата, але які саме компоненти найбільш агресивні, до цих пір залишається не уточненими. Пошкодження епітелію стравоходу соляною кислотою пов'язано зі здатністю іонів водню проникати в його цитоплазму і призводити до загибелі клітин. У той же час апикальна мембрана епітелію стравоходу кислотостійка. Однак, якщо в просвіт стравоходу одночасно з соляною кислотою потрапляє пепсин, рефлюктат пошкоджує міжклітинні сполучні структури стравохідного епітелію, - іони водню проникають у клітину і викликають закислення (ацидифікацію) внутрішньоклітинного простору. Все це в сукупності призводить до клітинного некрозу [12].

У вітчизняній і зарубіжній літературі багато даних про механізми розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, і важко виявити, які з них є провідними у патогенезі захворювання.

На наш погляд, до найбільш важливим патогенетичним моментам розвитку захворювання відносяться недостатність НПС, ослаблення перистальтики стравоходу і, як наслідок, зниження стравохідного кліренсу. Однак не слід забувати і про інші компоненти патогенезу, оскільки в 20-40% випадків патологічний GER розвивається при нормальному тиску НПС. Доведено, що статистично достовірне зниження базального тиску НПС зазвичай виявляється при важкому езофагіті, особливо при розвитку стравоходу Барретта.

Основними клінічними проявами ГЕРХ є печія, кисла відрижка і регургітація, а також ретростернальний біль. Клінічні скарги пацієнтів з ГЕРХ складаються з типових стравохідних і позастравохідних ознак. Стравохідні скарги обумовлені впливом кислоти і пепсину на слизову оболонку стравоходу. До них відносяться: печія, кисла відрижка, регургітація, дисфагія, ретростернальні болі і біль в епігастрії. Типовим клінічним симптомом є печія, яка з'являється і посилюється через 1-1,5 години після їжі або в нічний час і зменшується після прийому лужної їжі або антацидів. Печія є наслідком збудження хеморецепторів слизової оболонки стравоходу рефлюксантом. За наявності у пацієнта печії для експрес-діагностики вірогідної рефлюксної хвороби рекомендується застосування ГЕРХ-опитувальника [13]. Якщо пацієнт відповідає "так" на всі поставлені питання, то ймовірність наявності ерозивного езофагіту при ендоскопії або виявлення патологічного рефлюксу при добовій рН-метрії (або їх поєднанні) досягає 85%. Вираженість печії можна оцінювати за допомогою опитувальника [14], заснованого на бальній оцінці наявності та вираженості суб'єктивних відчуттів хворого, пов'язаних з печією. Прогностично несприятливим є поступове зникнення печії і виникнення дисфагії, що свідчать про розвиток пептичної стриктури в результаті рефлюкс-езофагіту або раку стравоходу. У 65% випадків пацієнти відзначають ретростернальний біль з іррадіацією в міжлопаткову область, шию, нижню щелепу, ліву половину грудної клітки, яка виникає або посилюється в положенні лежачи, що відрізняє її від стенокардійного болю і може служити ознакою наявності рефлюкс-езофагіту. Пацієнти скаржаться на дискомфорт при ковтанні або дисфагії, що пов'язано з наявністю виражених запальних змін у слизовій оболонці стравоходу і можливою наявністю ерозій, виразок або запальних стриктур [13].

Позастравохідні симптоми ГЕРХ пов'язані з прямою дією рефлюктата, езофагобронхіальним рефлюксом і езофагокардіальним рефлексом і проявляються у вигляді кашлю, задишки, рефлексорного бронхоспазму і нічних епізодів апное, які посилюються в положенні лежачи [15].

Ряд авторів виділяє дві клініко-патогенетичні форми ГЕРХ в залежності від переважаючого типу рефлюксу на стравохід (АН Soll, R.Fass, 1999; Є.В. Секарева, 2009) [16, 17]. Перша є переважаючою і протікає без езофагіту і обумовлена денними постпрандіальними епізодами ГЕР у зв'язку з транзиторними розслабленнями нижнього стравохідного сфінктера. Друга форма обумовлена розвитком ерозивного рефлюкс-езофагіту внаслідок нічного кислого рефлюксу, що виникає при зниженні тиску в області нижнього стравохідного сфінктера. Діагностичними критеріями ГЕРХ при дії переважно гастроезофагеального рефлюксу є: перевага кислих рефлюксів в стравохід незалежно від рівня базального шлункового кислотоутворення при активній реакції залозистого апарату шлунка на стимуляцію; поєднання помірно вираженого гастро- і дуоденостаза, що розвиваються внаслідок дискоординації антродуоденальної пропульсії; наявність грижі стравохідного отвору діафрагми та недостатності кардії, переважання у харчованні гострих, прямих страв і алкоголю, прояв ознак хвороби в стресових ситуаціях; провідне значення в клінічній картині печії як стравохідного моносимптома і ураження ЛОР-органів при екстраезофагеальній симптоматиці, поєднання їх з проявами шлункової диспепсії [16].

Критерії діагностики ГЕРХ при впливі дуоденогастроезофагеального рефлюксу: лужні рефлюкси в стравохід з домішками компонентів дуоденального вмісту незалежно від рівня базального шлункового кислотоутворення при слабкій реакції залозистого апарату шлунка та провокації дуоденогастрального рефлюксу при дії стимуляторів секреції; поєднання гастростаза і дуоденального дискінеза з дискоординацією антродуоденальної і дуоденоюєнальної пропульсії; передуючі захворювання жовчовивідних шляхів, ожиріння, переважання у харчованні висококалорійних страв; провідне значення в клініці поєднання печії з біліарною і шлунковою диспепсією, а при екстраезофагеальній симптоматиці - ураження бронхолегеневої системи [17].



Діагноз ГЕРХ може базуватися на характерних клінічних симптомах захворювання (печія і кисла відрижка), або на результатах методів, що демонструють наявність рефлюксу шлункового вмісту в стравохід (рН-метрія, імпедансометрія), або візуалізації морфологічних змін у стравоході (ендоскопія, гістологічне дослідження в режимі світлової або електронної мікроскопії) (Монреаль, 2006) [5].

Пацієнтів, у яких симптоми печії з'являються з частотою двічі на тиждень протягом 4-8 тижнів і більше необхідно моніторувати з діагнозом ГЕРХ [18]:

**I етап** Скарги + клінічні прояви + ГЕРХ-опитувальник, шкала ReQuest™, GERD Score. Проводиться ППП-тест / PPI-test (proton pump inhibitor) (курс пробного лікування одним з препаратів групи ППП у стандартній дозі). Ефективність можна оцінювати на 5-7 день, чутливість методу складає 68-80%. Клінічний аналіз крові та біохімічні дослідження - одноразово (патогномонічним для ГЕРХ зміни в аналізах відсутні).

**II етап 24-годинний стравохідний рН-моніторинг** - «золотий стандарт» діагностики ГЕРХ. Метод дозволяє кількісно оцінити частоту, тривалість і добову динаміку гастроєзофагеального рефлюксу, кількість і тривалість епізодів рН < 4 і > 7 в стравоході, їх зв'язок з суб'єктивними симптомами, прийомом їжі, положенням тіла, палінням, прийомом ліків. Дає можливість індивідуального контролю і підбору терапії, а також ефективності дії препаратів.

При ГЕРХ добовий час закислення нижньої третини стравоходу - рН ≤ 4 - збільшується від 15 - 30 хвилин до 60 і більше на добу (в нормі рН стравоходу 7,0-8,0) (таб. 2).

Визначається в процентному відношенні час протягом доби, коли рН перевищує 4,0 - «правило Белла»: якщо рівень інтрагастрального рН > 4 зберігається протягом 18 годин, то протягом 4-х тижнів заживає абсолютна більшість (близько 90%) рефлюкс-езофагітів.

**Таб. 2. Основні показники 24 годинний рН-метрії**

<b>Показники</b>	<b>Норма</b>
Загальний відсоток часу з рН <4,%	0-4,5
Відсоток часу з рН <4 у вертикальному положенні,%	0-8,4
Відсоток часу з рН <4 в горизонтальному положенні,%	0-3,5
Загальне число рефлюксів з рН <4	0-47
Число рефлюксів тривалістю більше 5 хв.	0-3
Тривалість найбільш тривалого рефлюксу, хв.	0-20
Складовою показник DeMeester	0-14,7
<b>рН-моніторинг за допомогою радіотелеметричної системи "Bravo"</b>	

**III етап - езофагогастродуоденоскопія** (при необхідності тест на *H.pylori*).

ЕКГ, консультації: ЛОР - лікаря, стоматолога, пульмонолога. Метою ендоскопії є встановлення ступеня рефлюкс-езофагіту, що необхідно для визначення дози ІПП та тривалості лікування, виявлення ускладнень ГЕРХ. Ендоскопія показана:

- при неефективності емпіричного лікування ІПП; за наявності «тривожних» симптомів (дисфагія, одиофагія, шлунково-кишкова кровотеча, анемія, втрата ваги, нудота і блювота);
- хворим старше 40 років;
- при тривалому анамнезі захворювання (5 років і більше);
- при наявності атипичних симптомів (хронічний кашель, астма, хронічна осиплість голосу, торакалгій та ін.)

Проведення гістологічного вивчення біоптатів стравоходу показане у випадках ендоскопічно негативної форми ГЕРХ з екстраезофагеальними проявами, підозрі на кишкову метаплазію, незалежно від тривалості хвороби, а

також при виразковому ураженні стравоходу та / або його стенозі [19]. Ранніми діагностичними критеріями морфологічної картини рефлюкс-езофагіту є наявність еозинофілів в плоскостінному епітелії стравоходу і гіперплазія базальних клітин. Ультраструктурні зміни епітелію слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ характеризуються дистрофією епітеліоцитів верхніх і середніх шарів слизової, розширенням міжклітинних просторів, набряком цитоплазми епітеліоцитів, появою в ній мієлінових фігур, деструкцією крипт і набуханням мітохондрій. Виявлення тонкокишкової циліндричної метаплазії стравоходу свідчить про формування стравоходу Барретта, який є облігатним предраком з високим індексом малігнізації. При цьому в дистальній частині стравоходу і зоні стравохідно-шлункового переходу слизова може бути бархатистою, яскраво-червоного кольору, що нагадує "язики полум'я", проте у частини хворих макроскопічні зміни стравоходу при цьому відсутні. В таких випадках діагностика стравоходу Барретта здійснюється тільки гістологічними методами [19, 20].

Морфологічні зміни слизової стравоходу при ГЕРХ: хронічний езофагіт - > пошкоджені ділянки слизової піддаються метаплазії -> тонкокишкова метаплазія може прогресувати в дисплазію і призводити до розвитку аденокарциноми.

**Хромоендоскопія з метиленовим синім.** Мета - виявлення вибірково забарвлених ділянок кишкової метаплазії (стравохід Барретта, з подальшою біопсією виявлених ділянок). Метаплазований циліндричний епітелій слизової стравоходу Барретта добре забарвлюється метиленовим синім, тоді як багат шаровий плоский епітелій стравоходу набуває характерне забарвлення при обробці слизистої розчином Люголя. Показана хворим з анамнезом 5 років і більше [21].

Рентгенологічне дослідження органів ШКТ проводиться для діагностики діафрагмальної грижі та ускладнень ГЕРХ.

**Езофагоманометрія** проводиться для оцінки тонуусу НПС, а також адекватності перистальтики і амплітуди скорочень стравоходу. Оскільки тиск у дистальному відділі стравоходу в нормі на 20-50% більше ніж у шлунку і складає 10-30 мм рт.ст., при недостатності нижнього сфінктера стравоходу воно не відрізняється від тиску в шлунку. Діагностична тактика лікаря включає оцінку загальноклінічних методів досліджень: клінічного аналізу крові, рівня сироваткового заліза, протромбіну, фібриногену, час кровотечі, аналізу калу на приховану кров [22].

**Багатоканальна внутрішньопорожнинна імпедансометрія** стравоходу проводиться для встановлення факту наявності рефлюксу (газового або дуоденогастрального) і заснована на реєстрації змін електропровідності стравоходу, виникає при русі по ньому ретроградних болюсів в процесі рефлюксу. Виконується в комплексі з рН-метрією стравоходу [23].

**Біліметрія** здійснюється за допомогою використання системи Білітек-2000, що представляє собою оптоелектронний інструмент, що вимірює за допомогою спектрофотометрії поглинання світла певної довжини хвилі.

Метод дозволяє верифікувати жовчні рефлюкси і виявити присутність білірубіну як маркера дуоденогастрального і дуоденогастроезофагеального рефлексів.

Рідше для діагностики ГЕР використовується зондування із застосуванням метиленового синього, введеного інтрагастрального. Тест вважається позитивним при вилученні пофарбованого стравохідного вмісту через назогастральний зонд [24].

**Ускладнення ГЕРБ. Пептичні виразки стравоходу** зустрічаються у чоловіків частіше, ніж у жінок. Локалізуються переважно в нижній третині стравоходу. Клінічно вони протікають з такими ж симптомами, як і звичайна ГЕРХ, проте біль з іррадіацією в спину, дисфагія і кровотеча - виражені більш інтенсивно. Пептичні виразки стравоходу мають лінійну форму, вони важко

піддаються лікуванню, при їх загоєнні виникають стриктури, що звужують просвіт стравоходу [25].

**Стриктури стравоходу.** Частіше є пептичними, тобто утворюються на місці загоєння виразкового дефекту. Вони звужують просвіт стравоходу і порушують проходження їжі по стравоходу. Утворюються при проведенні прискорених курсів лікування ГЕРБ (менше 4 тижнів), відсутності адекватної підтримуючої терапії, недотриманні пацієнтом режиму лікування). Запідозрити розвиток стриктури можна при розвитку стійкої дисфагії при одночасному зменшенні печії. Характерно, що прогресування пептичної стриктури стравоходу може супроводжуватися зменшенням вираженості ГЕРХ, стиханням болю і печії. Кожен випадок розвитку стриктури розглядається як результат неадекватної консервативної терапії. Стеноз стравоходу проявляється різко вираженою дисфагією, посиленням за грудинного болю, різко вираженим схудненням [13].

**Стравохід Баррета.** Ще в 1950 році англійський хірург N.Barrett звернув увагу на виразки дистального відділу стравоходу, оточені циліндричним («стовпчастим», «колончатим») епітелієм. Він вважав, що ця слизова оболонка є тубулярним («трубчастим», «залозистим») сегментом шлунка у хворих з коротким стравоходом, що висланий багат шаровим плоским («сквамозним», «лускатим») епітелієм. Пізніше N.Barrett (1957) уточнив, що це не шлунок, що змістився в грудну порожнину, а вада розвитку стравоходу, в якому слизова оболонка утворена залозистим епітелієм. Проте в даний час вважається, що стравохід Барретта - набута патологія, яка виникає внаслідок тривалого кислотного рефлюксу, при якому багат шаровий плоский епітелій, що вистилає термінальний відділ стравоходу, піддається метаплазії в циліндричний епітелій, що нагадує слизову оболонку шлунка або тонкої кишки, при цьому для такого епітелію характерно наявність goblet (келихоподібних) клітин, незалежно від протяжності сегмента стравоходу при стравоході Барретта. Виникнення аденокарциноми стравоходу Барретта в даний момент пов'язують із заміщенням

багат шарового плоского епітелію стравоходу метаплазованим одношаровим циліндричним епітелієм тонкої кишки. Імовірність появи стравоходу Барретта збільшується з віком хворих (частіше після 40 років) і тривалістю перебігу ГЕРХ, що акцентує увагу дослідників на своєчасну діагностику стравоходу Барретта і пошук найбільш оптимальних варіантів лікування хворих цього віку [15].

В останні роки ГЕРХ привертає до себе підвищену увагу вчених і практикуючих лікарів багатьох країн світу, так як спостерігається виразна тенденція до збільшення частоти випадків даного захворювання. ГЕРХ поширена набагато більше, ніж діагностується в клінічній практиці.

Для діагностики ГЕРХ потрібне комплексне обстеження пацієнтів з використанням широкого спектру клінічних, інструментальних, функціональних методів.

#### Список літератури.

1. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы / А.А. Шептулин // Клини. мед. -2008. -№6. -с. 8-12.
2. Abdel-Latif M.M., Duggan S., Reynolds J.V., Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis // Curr. Opin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 334–342.
3. Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? / R. Fass, A. Gasiorowska // Current Gastroenterology. –2009. – Vol. 10 (3). – P. 252–257.
4. Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь /Ф.И. Белялов. – учеб.пособие. – Иркутск, 2009.– 24 с.
5. Лазебник, Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – №5. – С. 4–10.
6. Исаков В.А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали / В.А. Исаков // Клинич. гастроэнтерол. и гепатол. Русское издание. – 2008., Т. 1, 3. – С. 166-168.
7. Мазуренко О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: где мы находимся сейчас и к чему стремимся. / Мазуренко О.// Здоровье Украины. -2009, № 6 (1). – С. 18–9.
8. Kahrilas PJ, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P.J. Kahrilas et al. //Gastroenterology. 2008, № 135:1383.

9. Звягинцева Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Ліки України. – 2010, №5 (141). – с 20–25, №139/2010 – с 20–26.
10. Шептулин А.А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Шептулин. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 4, 2008. – с.23–28.
11. Hoda M. Malaty. Obesity and gastroesophageal reflux disease and Gastroesophageal reflux symptoms in children / Malaty Hoda M., Kennard Fraley J., Abudayyeh Suhaib, W. Fairly Kenneth [et. al] // Clin. Expe-rim. Gastroenterol. – 2009. – №2. – P. 31–36.
12. Лазебник Л.Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Л.Б. Лазебник // Терапевтический архив. – 2008, №2. – С. 5–11.
13. Джулай Г.С., Секарёва Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей / Г.С. Джулай, Е.В. Секарева // Под ред. проф. В.В. Чернина // Тверь: - М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2010. - 48 с.
14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2010; 5: 113–118.
15. Фадеенко Г.Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г.Д. Фадеенко, О.Я. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №4. – С. 4–7.
16. Секарёва Е.В. Клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с хроническим гастритом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.13 / Секарёва Елена Валерьевна // Тверская гос. мед. акад. – М., 2009. – 27 с.
17. Мастыкова, Е.К. Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления / Е.К. Мастыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеев // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т.9, №4. – С. 65 – 74.
18. Щербинина М.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / М.Б. Щербинина // Киев: Медкнига, 2009. — 100 с.
19. Anand G. Gastroesophageal reflux disease and obesity / G. Anand, P.O. Katz // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 233–239.
20. Діагностика та лікування захворювань травного каналу з позицій доказової медицини / під редакцією член-кореспондента АМНУ, д.м.н., професора Ю.О.Філіппова // Т.В. Майкова, Л.М. Мосійчук, Т.Й. Бойко, М.Ю.Зак, О.П. Петішко. – Дніпропетровськ. –2008.– 187 с.
21. Михайлов, А.Н. Рентгенологическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.Н. Михайлов, А.В. Лой, В.Б. Римашевский // Здравоохранение. – 2010. – №8. – С. 30–33.
22. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пособие для врачей / С.И. Рапопорт – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 12 с.

23. Звягинцева Т.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Ліки України. – 2010, №5 (141). – с 20–25, №139/2010 – с 20–26.
24. Чернявский В.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Практические вопросы и возможные пути решения / В.В. Чернявский // Раціональна фармакотерапія. – 2009. – №4. – С. 15–19.
25. Вялов С.С., Чорбинская С.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика лечение и профилактика/ С.С. Вялов, С.А. Чорбинская// Методические рекомендации № 338-12/23. – М.: Изд-во РУДН, 2011. – 21с.