

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Федеральный гастроэнтерологический центр

pH-метрия **в клинической практике**

Учебно-методическое пособие

Москва
2001

ИСТОК-СИСТЕМА ГастроСкан

Внутрижелудочная рН-метрия и гастрография

ГастроСкан-5М



Внутрижелудочная
рН-метрия
и диагностика
состояния ЖКТ

ГастроСкан-24



Суточный
мониторинг
рН

ГастроСкан-ЭКГ



Суточный
мониторинг
рН и ЭКГ

ГастроСкан-ГЭМ



Гастрография
и рН-метрия

АГМ-03



Эндоскопическая
рН-метрия

ГастроСкан-Д



Многоканальная
манометрия ЖКТ

Научно-производственное предприятие «Исток-Система»
141195, Московская обл., г. Фрязино, ул. Вокзальная, д. 2-а.
Тел. (495) 465-8653, (916) 131-8778, тел./факс (495) 465-8684.
www.gastroscan.ru, e-mail: info@gastroscan.ru.

Учреждение-разработчик:

Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ.

Руководитель Федерального гастроэнтерологического центра МЗ РФ,

д.м.н., профессор

Григорьев Петр Яковлевич.

Автор:

врач-гастроэнтеролог,
к.м.н.

Яковенко Андрей Владиславович

Утверждается:

в качестве учебно-методического пособия для врачей.

Компьютерная верстка и редактирование:

Смирнова Ольга Николаевна,
Михеев Александр Григорьевич.

Оглавление

Введение.....	4
1. Механизмы кислотообразования	5
2. Нарушение кислотообразования при кислотозависимых заболеваниях.....	8
3. Методы исследования кислотообразующей функции желудка.....	9
3.1. Аспирационно-титрационный метод.....	9
3.2. Внутриполостная рН-метрия	10
4. Длительная внутриполостная рН-метрия.....	12
4.1. Показания к проведению внутриполостной рН-метрии	12
4.2. Подготовка больного	13
4.3. Подготовка оборудования.....	14
4.4. Трансназальная интубация	15
4.5. Определение локализации нижнего пищеводного сфинктера	16
5. Методика проведения длительной рН-метрии.....	18
6. Методика проведения экспресс рН-метрии.....	19
7. Оценка результатов длительной рН-метрии	20
7.1. Оценка результатов длительной рН-метрии пищевода.....	20
7.2. Оценка длительной рН-метрии желудка	22
7.2.1. Показатели суточной рН-метрии у здоровых лиц и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки	22
7.2.2. Оценка действия антисекреторных препаратов.....	24
7.2.3. Резистентность к антисекреторным препаратам	26
7.2.4. Влияние антацидных препаратов на интрагастральный уровень рН	26
Список литературы.....	28

Введение

В связи с широким внедрением в клиническую практику pH-метрии, как метода исследования кислотообразующей функции желудка, возникла необходимость унификации как методики его проведения, так и оценки полученных результатов. На основании многолетнего опыта применения аспирационно-титрационного метода, а также систем для длительного мониторинга внутрипищеводного и внутрижелудочного уровня pH как зарубежного (Synectics Medical, Швеция), так и отечественного («Исток-Система», Фрязино) производства, нами предпринята попытка дать практические рекомендации по выполнению этого исследования и по оценке полученных результатов.



Ацидогастромонитор суточный носимый «Гастроскан-24»

1. Механизмы кислотообразования

Известно, что продукция соляной кислоты осуществляется обкладочными (париетальными) клетками слизистой оболочки тела желудка. На базолатеральной мембране париетальной клетки выявлены гистаминовые (H_2), ацетилхолиновые (M_3) и гастриновые (G) рецепторы, возбуждение которых стимулирует образование соляной кислоты.

В регуляции секреции соляной кислоты в желудке участвуют центральные и периферические механизмы.

К центральным механизмам стимуляции желудочной секреции относится активация Вagusа с высвобождением медиатора ацетилхолина (рис. 1). Последний, связываясь с M_3 рецепторами обкладочных клеток, стимулирует продукцию соляной кислоты. В механизме реализации вагусных влияний на секреторный процесс имеет значение увеличение концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме обкладочной клетки в результате их освобождения из внутриклеточных депо и вхождения в клетку из плазмы крови через открытые кальциевые каналы. Выявлена также непрямая ацетилхолиновая стимуляция кислотной продукции, которая опосредована преганглионарной вагусной активацией с участием M_1 -рецепторов. Активация Вagusа способствует также выделению гастрина и гистамина в слизистой оболочке желудка.

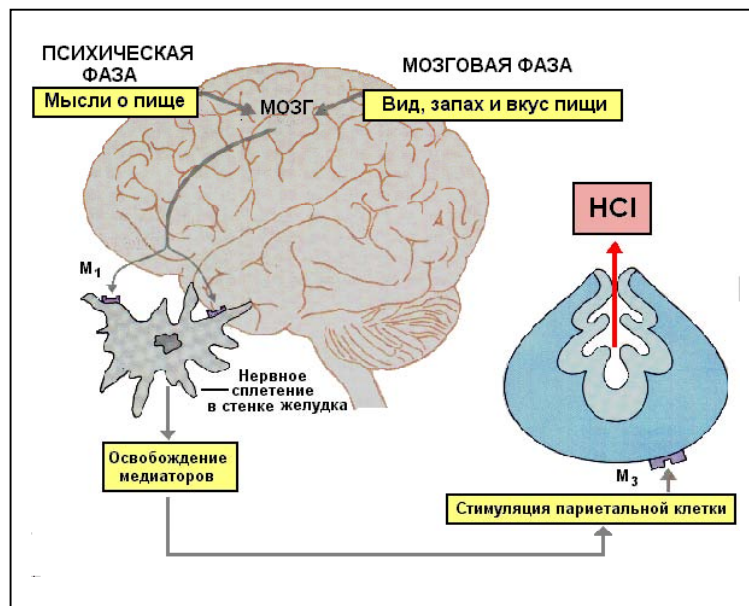


Рис. 1. Центральные механизмы регуляции желудочной секреции

Действие местных механизмов стимуляции желудочной секреции (рис. 2) можно представить следующим образом.

В ответ на прием пищи, приводящей к защелачиванию содержимого желудка и появлению в нем пептидов и аминокислот, G-клетками антрального отдела вырабатывается гастрин. Последний при воздействии на

обкладочную клетку способствует выходу свободных ионов кальция из внутриклеточных депо и, в конечном итоге, вызывает гиперпродукцию соляной кислоты. Точный механизм этого процесса остается неясным, но предполагают, что у людей основное действие гастрина реализуется опосредовано, через усиление продукции гистамина.

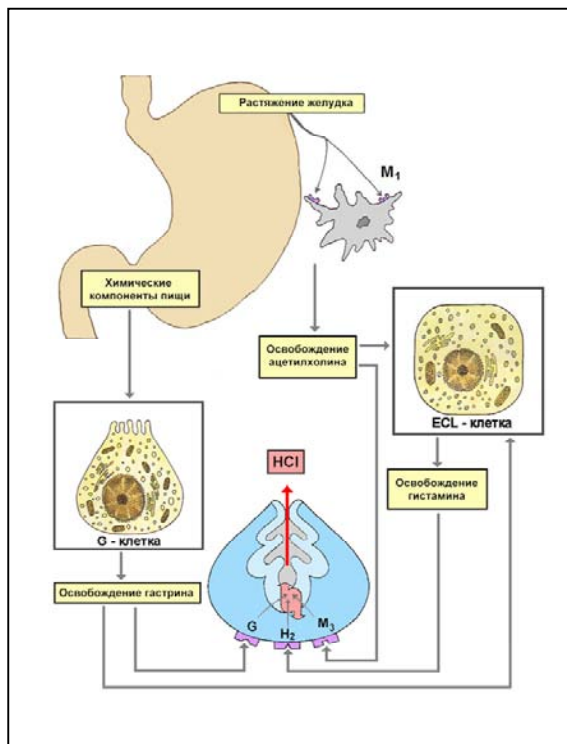


Рис. 2. Местные механизмы регуляции желудочной секреции

Ключевая роль в стимуляции желудочной секреции принадлежит гистамину, основным источником которого являются энтерохромофиноподобные клетки (ECL) слизистой оболочки желудка. Гистамин, продуцируемый в результате вагусной и гастриновой стимуляции, связывается с H_2 -рецепторами обкладочной клетки и приводит к активизации аденилатциклазной системы с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний выступает в роли вторичного посредника секреции соляной кислоты. Гистамин также увеличивает концентрацию свободных ионов кальция в цитоплазме обкладочной клетки, которые играют большую роль в стимуляции секреторного процесса. В настоящее время в терапии кислотозависимых заболеваний широко применяются блокаторы H_2 -рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, низатидин). Они угнетают секрецию кислоты в желудке путем конкурентного ингибирования действия гистамина на H_2 -рецепторы обкладочных клеток.

Конечный этап секреции соляной кислоты (рис. 3) осуществляется с участием фермента $H^+K^+ATФазы$, расположенной на тубуловезикулярных и апикальных мембранах обкладочных клеток. Благодаря функционированию данного фермента, осуществляется транспорт ионов водорода из

цитоплазмы париетальной клетки в просвет желудка в обмен на ионы K^+ . Эта, так называемая, протонная помпа функционирует с участием цАМФ, ионов кальция и при наличии ионов калия, локализирующихся в просвете секреторных канальцев.

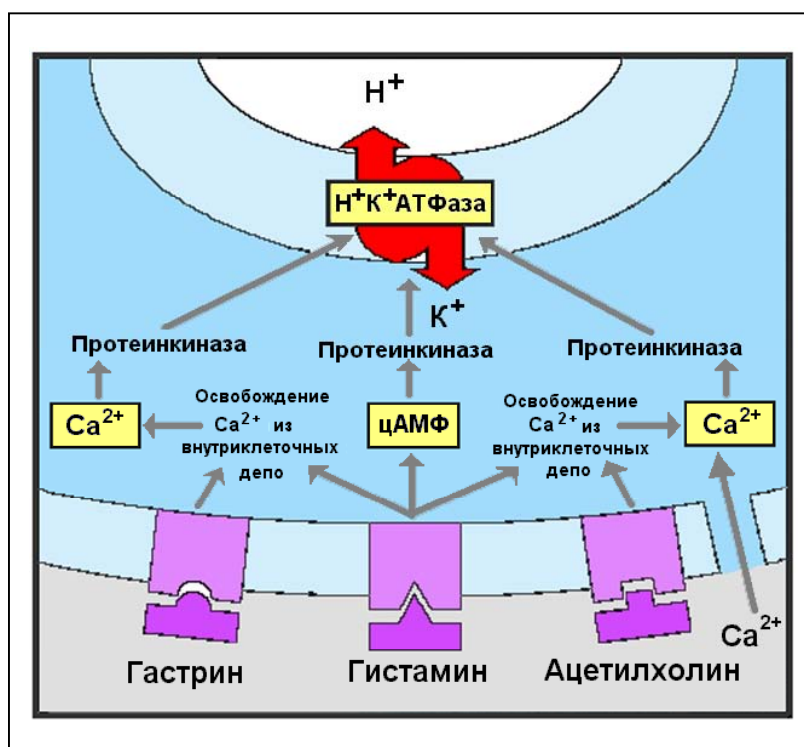


Рис. 3. Конечный этап секреции соляной кислоты

Активность $H^+K^+ATPазы$ специфически подавляется омепразолом и другими соединениями (лансопразол, пантопразол), являющимися замещенными производными бензимидазола. Эти соединения, широко используемые для лечения кислотозависимых заболеваний. Накапливаясь во внутриклеточных канальцах париетальных клеток, они связывают H^+ и претерпевают внутримолекулярные перестройки, превращаясь в собственно ингибитор, который необратимо взаимодействует с SH-группами белка $H^+K^+ATPазы$. Восстановление активности $H^+K^+ATPазы$ после воздействия омепразолом происходит главным образом за счет синтеза новых молекул фермента, поэтому длительность вызванного им ингибирования зависит от скорости обновления фермента (период полураспада белков протонной помпы составляет около 30-48 часов, а обновляются они каждые 72-96 часов).

2. Нарушение кислотообразования при кислотозависимых заболеваниях

Избыточное кислотообразование у больных с хроническим активным гастритом (гастродуоденитом), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка обусловлено увеличением массы обкладочных клеток, повышением чувствительности их рецепторного аппарата к секреторным стимулам. В то же время, при данных заболеваниях могут выявляться различные уровни кислотной продукции, в том числе и укладывающиеся в рамки нормальных величин, а у значительной части практически здоровых людей выявляется увеличение секреторной активности желудочных желез, и на протяжении большей части суток кислотообразование идет непрерывно на высоком уровне. Однако не исключено, что различия в полученных результатах могут быть связаны с несовершенством применяемых методик и регистрирующей аппаратуры, используемой для изучения желудочной секреции.

В последнее время большое внимание уделяется *Helicobacter pylori* (НР) как одному из патогенетических факторов нарушения механизма кислотообразования. Так было показано, что уровень сывороточного гастрина у НР-положительных больных значительно повышается. Механизмы гипергастринемии, связанные с НР-инфекцией, остаются недостаточно ясными. Предполагается, что постоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности НР вызывает непрерывное защелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина и приводит к гипергастринемии. Длительная гипергастринемия способствует постепенному увеличению массы обкладочных клеток, что является морфологической основой гиперпродукции соляной кислоты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки даже после ликвидации НР-инфекции.

Таким образом, ведущая роль в патогенезе хронического эрозивного гастродуоденита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка принадлежит соляной кислоте. Следовательно, исследование суточного ритма интрагастральной кислотности и уточнение всех аспектов действия антисекреторных и антацидных препаратов является важным у этой категории больных.

3. Методы исследования кислотообразующей функции желудка

В современной практической гастроэнтерологии и функциональной диагностике кислотозависимых заболеваний (рефлюкс-эзофагит, хронический активный гастрит (гастродуоденит), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) широкое распространение получило исследование желудочной секреции для определения функционального состояния желудка. Изучение нарушений желудочной секреции играет большую роль в рациональном выборе наиболее эффективных индивидуальных схем лечения, в том числе включающих средства, регулирующие кислотность желудка.

Для изучения желудочной секреции в настоящее время используются два основных метода: аспирационно-титрационный и внутрижелудочная рН-метрия.

3.1. Аспирационно-титрационный метод

Одним из ранних методов исследования желудочной секреции является аспирация желудочного содержимого с последующим его титрованием *in vitro*. Существует большое количество модификаций данного метода – по Н. И. Лепорскому, по Вертянову-Новикову, по Ламблену и др.

На наш взгляд, этот метод имеет ряд существенных недостатков.

1. Использование довольно толстого зонда, вводимого через рот с последующим удалением желудочного содержимого в течение длительного времени (2-2,5 ч.) приводит к нарушению механизма кислотообразования как за счет раздражающего действия самого зонда, так и за счет нарушения механизмов регуляции кислотной продукции.

2. Современными исследователями доказано, что в межпищеварительный (базальный) период пилорический сфинктер большую часть времени находится в открытом состоянии, а при его сокращении давление в его канале повышается всего до 5 мм рт. ст. Поэтому создание значительного отрицательного давления в полости желудка при аспирации желудочного сока неизбежно приводит к забросу в него дуоденального содержимого (желчь, панкреатический и кишечный сок, содержащий большое количество бикарбонатов), что сопровождается существенным ощелачиванием аспирата. Это косвенно подтверждается большим количеством случаев гипердиагностики гипо- и анацидных состояний при использовании этого метода.

3. Часто невозможно определить кислотность в межпищеварительный период в связи с малым объемом желудочного содержимого.

4. С помощью этого метода не представляется возможным оценить действие пищи и лекарственных препаратов, влияющих на внутрижелудочную кислотность.

5. Аспирационно-зондовый метод, как и метод 2-часовой интрагастральной рН-метрии, предусматривает введение различных стимуляторов кислотопродукции. Очевидно, что введение любых парентеральных стимуляторов (гистамин, инсулин, пентагастрин и др.) не может считаться физиологичным, так как в организм вводится дополнительное количество того или иного вещества, которое не вырабатывается в обычных условиях. С другой стороны, встает вопрос об интерпретации и клинической значимости полученных результатов. Так, например, положительный ответ на введение стимулятора у больных с гипо- и анацидными состояниями не дает клинически значимой информации, влияющей на выбор тактики лечения данных больных.

6. Метод титрования имеет низкую чувствительность при определении концентрации водородных ионов.

Таким образом, в связи с низкой информативностью и большим количеством ошибочных результатов эта методика не может быть рекомендована для применения в клинической практике.

3.2. Внутриволостная рН-метрия

В основе метода рН-метрии лежит определение концентрации свободных водородных ионов. Принцип электрометрического определения рН заключается в том, что химические процессы на электродах, погруженных в раствор электролита, сопровождается выделением электрической энергии так же, как в гальванических элементах. Величина электродвижущей силы, возникающая между электродом измерения и электродом сравнения, зависит от концентрации водородных ионов в электролите. Эта разница потенциалов невелика, и для ее измерения применяется усилитель постоянного тока, к которому подключен регистрирующий прибор.

Общепринятая методика внутриволостной рН-метрии по Е. Ю. Линару сводятся к одновременному изучению внутриволостного рН в теле (кислотообразующая зона) и антральном отделе (кислотонейтрализующая зона) желудка в межпищеварительный период (базальная секреция) и после воздействия стимулятора или ингибитора кислотообразования. Последние выбираются дифференцировано в зависимости от величин базального рН на уровне тела желудка. Однако оценка данных, полученных в антральном отделе, весьма затруднена и часто ошибочна. Современными исследованиями доказано, что дуоденогастральный рефлюкс присутствует как при различных заболеваниях ЖКТ, так и у здоровых лиц. Следовательно, с помощью рН-метрии невозможно отдифференцировать собственную продукцию бикарбонатов желудка от дуоденогастральных рефлюксов (существующая аппаратура для длительного мониторинга концентрации желчных кислот в нашей стране пока остается недоступной).

Определенное место в исследовании внутриволостной рН-метрии занимают частные методики, к которым следует отнести радиотелеметри-

ческий метод, внутрижелудочное титрование, измерение рН через инструментальный канал фиброскопа и т.д. Одна из них – базальная топографическая рН-метрия. Сущность методики заключается в последовательном перемещении рН-зонда по желудку с измерением значений рН через каждый сантиметр. На основании полученных замеров рН производится оценка результатов исследования. Предложено считать, что рН 0,9-1,2 соответствует выраженной гиперацидности, рН 1,3-1,5 – умеренной гиперацидности, рН 1,6-2,2 – нормацидности, рН 2,3-2,5 – умеренной гипоацидности, рН 3,6-6,9 – выраженной гипоацидности, рН 7,0-7,5 – анацидности.

Необходимо отметить, что существуют некоторые различия нормальных показателей у разных авторов. Поэтому при оценке полученных данных следует ориентироваться не только на значения рН, но и на клинко-эндоскопическую картину заболевания. Так, например, если у больного с дуоденальной язвой выявлена нормацидность, следует считать, что для данного пациента кислотная продукция избыточна и, наоборот, при исследовании здоровых лиц наличие гиперацидности не является признаком патологии. Также следует учитывать, что любое оборудование, применяемое при рН-метрии, имеет технические погрешности (до $\pm 0,5$ ед. рН), что, безусловно, влияет на результат исследования.

При выявлении гипо- и анацидных состояний рекомендуется проведение суточного исследования рН. Большинство таких случаев связано с приемом блокаторов желудочной секреции накануне исследования (все лекарственные препараты, оказывающие влияние на секреторный процесс, должны отменяться, по крайней мере, за сутки до начала исследования) как по вине больного, так и по вине медицинского персонала. Согласно результатам собственных исследований истинная анацидность встречается чрезвычайно редко и о ней следует говорить, когда в течение 24 часового исследования значения рН не опускаются ниже 4. Известно, что при показателях рН более 4 процесс пищеварения в желудке прекращается, так как при низкой концентрации H^+ пепсиноген не переходит в активное состояние (пепсин).

4. Длительная внутриполостная рН-метрия

В настоящее время в клиническую практику широко внедряется метод длительного внутриполостного мониторинга рН, как наиболее физиологичный и точный. Это исследование позволяет непрерывно регистрировать величины рН в течение 24-96 часов. При использовании этого метода внутрижелудочная кислотность может быть измерена с помощью различных рН-электродов – сурьмяного, стеклянного и др. Современные портативные регистрирующие устройства позволяют автоматически проводить процедуру калибровки рН-зондов, записывать значения рН каждые 4-20 секунд с последующим компьютерным анализом накопленных данных.

Метод внутриполостного мониторинга рН позволяет оценить действие различных факторов, влияющих на кислотопродукцию (пища, курение, прием различных лекарственных средств и др.). В процессе этого исследования представляется возможность индивидуального подбора дозы и режима приема антисекреторных средств.

4.1. Показания к проведению внутриполостной рН-метрии

Исследования, проводимые с помощью определения рН, условно можно подразделить на 3 группы: длительная рН-метрия пищевода, кратковременная внутрижелудочная рН-метрия (экспресс рН-метрия) и длительный мониторинг рН желудка.

Основной задачей **кратковременной внутрижелудочной рН-метрии** является определение базального уровня кислотности, т.е. решение вопроса о наличии или отсутствии соляной кислоты, и определение примерного уровня интрагастральной концентрации водородных ионов.

Длительный мониторинг рН пищевода позволяет определить наличие или отсутствие гастроэзофагеальных рефлюксов, особенно в нижеследующих ситуациях.

В случаях отсутствия выраженных эндоскопических изменений у больных с типичными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

- У больных с атипичными проявлениями ГЭРБ:
 - боль в груди, не связанная с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, (у больных с нормальными данными коронарографии в 40-50% случаев приступы болей в груди связаны с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса);
 - приступы бронхиальной астмы (по данным различных авторов связь приступов бронхиальной астмы с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса выявляется в 34-89% случаев, а

у 20% здоровых лиц в течение жизни отмечались приступы бронхоспазма связанные с забросом кислоты в пищевод).

- У больных с ЛОР заболеваниями (кислотный рефлюкс в 10-50% случаев является причиной патологической охриплости голоса, хронического кашля, хронического ларингита, гранулемы голосовых связок, стеноза глотки или трахеи, а иногда даже неопластических процессов).

- До и после оперативного вмешательства по поводу рефлюкс-эзофагита.

- Для оценки эффективности проводимого лечения (особенно у больных с малосимптомными проявлениями ГЭРБ).

Длительный мониторинг pH желудка позволяет:

- Судить о процессе кислотообразования в течение суток в естественных условиях с оценкой действия различных факторов (пищи, курения и т. д.).

- Оценить действие различных лекарственных препаратов на внутрижелудочную кислотность (блокаторов H_2 рецепторов гистамина, блокаторов $H^+K^+ATФазы$, антацидов и др.).

- Выявить резистентность к приему различных антисекреторных препаратов.

- Оценить функциональное состояние желудка до и после оперативных вмешательств.

- Подобрать эффективную схему приема антисекреторных препаратов, особенно у больных с кровоточащими язвами.

4.2. Подготовка больного

Больной не должен принимать пищу и жидкость за 6 часов до исследования для уменьшения риска появления рвоты и аспирации, а также для предупреждения защелачивания желудочного содержимого.

Все препараты влияющие на интрагастральную кислотность отменяются не менее чем за сутки до начала исследования. Некоторые авторы рекомендуют прекращать прием этих препаратов за 3-7 суток. Однако, по нашим данным, время действия как H_2 -блокаторов, так и блокаторов $H^+K^+ATФазы$ обычно не превышает 12 часов.

Врач должен выяснить симптомы, имеющиеся у больного (особенно важно при рН-метрии пищевода), какое лечение проводится в данный момент, наличие аллергических реакций и подробно объяснить больному процедуру исследования для лучшей ее переносимости.

Во время исследования (при длительной рН-метрии) рекомендуется:

- пребывать в нормальных (физиологических) для больного условиях;

- продолжать обычный режим приема пищи (желательно с исключением минеральных вод, кислых продуктов и жидкостей, алкоголя);

- вести дневник, где больной должен отмечать различные временные события и их продолжительность. Так для рН-метрии пищевода важно отмечать периоды пребывания в горизонтальном положении, независимо совпадают они со сном или нет, а для оценки действия лекарственных препаратов необходимо указать точное время их приема. Конкретная форма дневника (количество различных периодов, симптомов и т. д.) зависит от стоящих перед врачом задач.

Пример дневника больного

ДНЕВНИК САМОКОНТРОЛЯ			
Ф.И.О. _____			
Дата исследования	_____	отделение	_____ палата _____
№ истории болезни	_____	возраст	_____
Диагноз _____			
1. Прием пищи:	1. с по	2. с по	
	3. с по	4. с по	
2. Сон:	1. с по	2. с по	
3. Горизонтальное положение: _____			
4. Приём лекарств: _____			
5. Боль: _____			
6. Изжога: _____			
7. Отрыжка воздухом: _____			
	кислым	_____	
	пищей	_____	
8. Курение: _____			
9. Другие события: _____			

Хотя приборы для длительного мониторинга рН имеют клавиши для введения различных периодов и событий в течение исследования, рекомендуется дублировать эти данные в дневнике, так как часто больные забывают их отмечать. В таких ситуациях эти данные вносятся из дневника в компьютер вручную (редактирование меток).

4.3. Подготовка оборудования

- Приготовьте буферные растворы для проведения калибровки прибора. Хранить их рекомендуется в холодильнике.

- Убедитесь, что аккумуляторы прибора заряжены или смените батарею питания.

- Подготовьте рН-зонд в соответствии с паспортом на него.

- Проведите калибровку прибора с рН-зондом согласно инструкции изготовителя. Процедура калибровки должна проводиться при температуре буферных растворов 37°C (разница между показаниями рН-электродов при комнатной и температурой тела может достигать 0,5 ед. рН).
- Стерилизация рН-зондов должна проводиться согласно прилагаемой инструкции изготовителя.

4.4. Трансназальная интубация

При длительной рН-метрии требуется проведение рН-зонда через нос, что обеспечивает возможность приема пищи и лекарственных препаратов в процессе исследования. При проведении экспресс рН-метрии зонд может быть введен через рот с использованием специального загубника для предупреждения повреждения зонда зубами. Однако собственный опыт показывает, что проведение рН-зонда через нос существенно реже вызывает тошноту и рвотные позывы.

Противопоказания к проведению трансназальной интубации.

Абсолютные:

- Обструкция носоглотки или пищевода.
- Тяжелые формы коагулопатии.
- Тяжелые челюстно-лицевые травмы.
- Больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которым противопоказана стимуляция Вагуса.

Относительные:

- Недавние хирургические вмешательства на верхних отделах ЖКТ.
- Опухоли и язвы пищевода.
- Наличие варикозных вен пищевода.
- Кровотечение из верхних отделов ЖКТ (после остановки кровотечения возможно проведение длительной рН-метрии для контроля эффективности действия антисекреторных препаратов предупреждающих развитие повторных кровотечений).

Осложнения.

При проведении интубации следует учитывать возможные осложнения – повреждение слизистой носа, глотки (кровотечение), назотрахеальная интубация, перфорация пищевода или желудка, рвота, бронхоспазм, невралгия тройничного нерва, перенос инфекции. В ряде случаев у больных в процессе исследования развивается ринорея, однако, это не служит поводом для прекращения исследования, более того, она уменьшает раздражающее действие рН-зонда на слизистую носоглотки.

Техника проведения трансназальной интубации:

1. Зонд вводится в положении сидя.
 2. Больного просят поочередно сделать вдох через правую и левую ноздрю, для определения той ноздри, через которую будет вводиться зонд (используют ту ноздрю, через которую легче дышать).
 3. Провести анестезию носа и глотки (например, 10% лидокаин-спрей). Необходимо учитывать наличие аллергических реакций. Некоторые авторы рекомендуют нанести небольшое количество водорастворимого анестезирующего геля (ксилокаин-гель) на кончик зонда для облегчения его проведения через носоглотку.
 4. Аккуратно проведите зонд в носоглотку.
 5. Затем попросите больного делать глотательные движения, на фоне которых медленно проведите рН-зонд в пищевод. Для облегчения проведения зонда больному можно давать пить воду. Ряд исследователей для уменьшения риска попадания зонда в трахею рекомендуют наклонить голову больного так, чтобы подбородок касался груди и в этом положении вводить рН-зонд (воду больной пьет через «соломинку»).
- Зонд должен проходить свободно без значительных усилий и кашля. Появление кашля свидетельствует о неправильном его положении (введение в трахею). В этом случае следует подтянуть зонд и продолжить его введение после прекращения кашля. При появлении рвотных позывов следует временно прекратить введение рН-зонда и попросить больного сделать несколько глубоких дыхательных движений. Если нижний пищеводный сфинктер находится в гипертоническом состоянии, то зонд может сворачиваться в дистальном отделе пищевода. В этих случаях следует частично извлечь его и затем повторно медленно провести его в желудок.
6. Установите рН-зонд на требуемую глубину (см. ниже).

4.5. Определение локализации нижнего пищеводного сфинктера

Нижний пищеводный сфинктер (НПС) – физиологический сфинктер, который разделяет пищевод и желудок. Определение его локализации играет важную роль в точной установке рН-электродов. Так, для правильной интерпретации данных суточного мониторинга рН пищевода по DeMeester значения рН должны измеряться на 5 см выше НПС. Правильное определение его местоположения дает возможность позиционировать рН-электроды в любом отделе пищевода и желудка с точностью до 1 см. Локализацию НПС можно определить с помощью манометрии, по скачку значений рН и рентгенологически.

Манометрический метод является наиболее точным, так как позволяет выявить зону повышенного давления соответствующую анато-

мическому положению НПС. К сожалению, этот метод остается малодоступным, так как требует наличия специального оборудования.

При определении местоположения НПС с помощью рН-метрии рН-электрод(ы) сначала проводится в желудок, о чем свидетельствует изменение значений рН с 6-7 ед. (пищевод) до 1-2 ед. (желудок). Затем зонд медленно извлекается до тех пор, пока значения рН вновь не начнут увеличиваться (3-4 ед. рН). Это место соответствует нижней границе НПС. Так как протяженность НПС составляет в среднем 3 см (2-5 см), то для установки рН-электрода на 5 см выше его следует подтянуть на 8 см (рис. 4.), а для установки в желудке на 5-10 см ниже НПС – ввести зонд на это же расстояние. Таким образом, определив локализацию НПС и зная расстояние между рН-электродами, мы с большой точностью можем определить местоположения каждого из них.

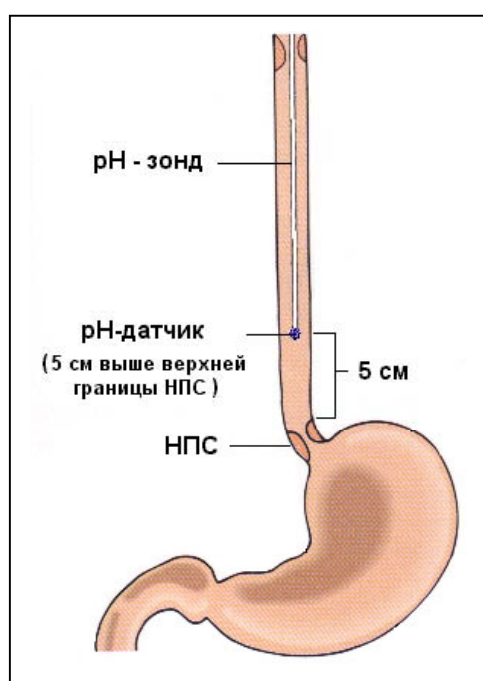


Рис. 4. Установка рН-электрода для регистрации гастроэзофагеальных рефлюксов

При определении локализации НПС с помощью рентгенологического метода следует учитывать, что с его помощью определяется не истинное местоположение НПС, а место, где он должен находиться относительно диафрагмы. Сам сфинктер рентгенологически не определяется, поэтому если он смещен относительно диафрагмы рН-электроды будут установлены неправильно. Однако этот метод незаменим для контроля позиции рН-зонда в желудке при гипо- и анацидных состояниях, когда определение НПС с помощью изменений значений рН не представляется возможным. При необходимости измерения рН в антральном отделе и в двенадцатиперстной кишке также необходим рентгенологический контроль положения зонда, так как при установке рН-зонда в этих отделах часто отмечается его сворачивание в желудке.

5. Методика проведения длительной рН-метрии

1. Произведите подготовку и калибровку прибора согласно инструкции.

2. Если рН-зонд снабжен референтным (накожным) электродом нанесите на него электродную пасту, рекомендованную изготовителем и затем тщательно прикрепите к коже больного. При использовании лейкопластыря следует полностью исключить контакт пасты с воздухом (обклеить электрод со всех сторон). В противном случае в процессе исследования нарушается контакт электрода с кожей (в результате высыхания пасты), что является причиной появления большого количества артефактов. Электрод обычно прикрепляется под левой или правой ключицей. Если в этой области имеются волосы, то их сбривают и подключичную область тщательно обрабатывают этиловым спиртом (для лучшего контакта электрода с кожей).

3. Проведите трансназальную интубацию рН-зонда и введите его на глубину 50-60 см.

4. Определите местонахождение НПС (см. выше) и установите рН-электрод(ы) на требуемую глубину. Обычно для мониторинга рН пищевода электрод устанавливается на 5 см выше НПС, а при рН-метрии желудка на 5-10 см ниже НПС. Следует отметить, что положение рН-электрода может широко варьировать в зависимости от целей и задач исследования (от глотки до двенадцатиперстной кишки). Так, например, при подозрении на заброс желудочного содержимого в гортань рН-электрод устанавливается на 20-25 см выше НПС.

5. Закрепите зонд с помощью лейкопластыря, фиксируя его к носу (стараясь чтобы он не задевал его внутренних стенок), к щеке и, обведя ухо, сверху к шее.

6. Поставьте прибор в режим записи данных.

7. Объясните больному, как удалить зонд в случае появления неблагоприятных эффектов (носового кровотечения, рвоты и т. д.).

8. Перед окончанием исследования отключите прибор согласно инструкции. При проведении исследования в амбулаторных условиях следует показать больному порядок отключения прибора для окончания исследования.

9. Отсоедините рН-зонд от прибора и извлеките его.

10. После этого больной может продолжать обычный ритм жизни, а также возобновить прием отмененных перед исследованием препаратов.

11. После извлечения рН-зонды тщательно промойте для удаления слизи и затем простерилизуйте согласно инструкции изготовителя.

12. Перенесите данные исследования на компьютер и проведите их анализ согласно прилагаемой программе.

6. Методика проведения экспресс рН-метрии

Экспресс рН-метрия может быть проведена в любое время дня (в условиях голодания колебания рН в течение дневных часов не превышают $\pm 0,2$ ед. рН), но для удобства исследование чаще проводится в утренние часы (перед завтраком).

Зонд проще вводить через рот с помощью специального загубника, однако при проведении его через нос уменьшается риск развития тошноты и рвоты. При установке рН-зонда следует избегать приема жидкости, так как даже небольшое ее количество при кратковременном исследовании может повлиять на результат рН-метрии.

После определения локализации НПС, рН-электрод устанавливается в желудке на глубину 5-10 см (кислотопродуцирующая область) и спустя 1-2 мин (время необходимое для стабилизации электрических характеристик рН-электрода(ов)) регистрируются значения рН в течение 5-10 минут. Как правило, если положение зонда не меняется, при увеличении времени исследования (до 1-2 часов) отклонение средних значений не превышают $\pm 0,2$ ед. рН.

На основании полученных средних значений рН производится оценка результатов исследования согласно критериям представленным в табл. 1.

Таблица 1. Функциональные интервалы рН желудка

Функциональные интервалы рН	Заключение
0,8 – 1,2	Выраженная гиперацидность
1,3 – 1,5	Умеренная гиперацидность
1,6 – 2,2	Нормацидность
2,3 – 3,5	Умеренная гипоацидность
3,6 – 6,9	Выраженная гипоацидность
> 7,0	Анацидность

7. Оценка результатов длительной рН-метрии

7.1. Оценка результатов длительной рН-метрии пищевода

С помощью длительной рН-метрии пищевода (график 1) представляется возможным определить наличие или отсутствие патологических рефлюксов, оценить время экспозиции слизистой оболочки пищевода кислотой, сопоставить наличие рефлюкса с имеющимися у больного симптомами.

При оценке результатов длительной рН-метрии пищевода учитываются несколько параметров.

1. Процент времени с рН менее 4 – наиболее важный показатель, характеризующий время, в течение которого пищевод подвергался действию кислоты. По данным различных исследователей нормальные значения не превышают от 4 до 7% за сутки.

2. Наличие патологических рефлюксов. Рефлюкс считается патологическим при падении рН ниже 4 в течение 5 и более минут.

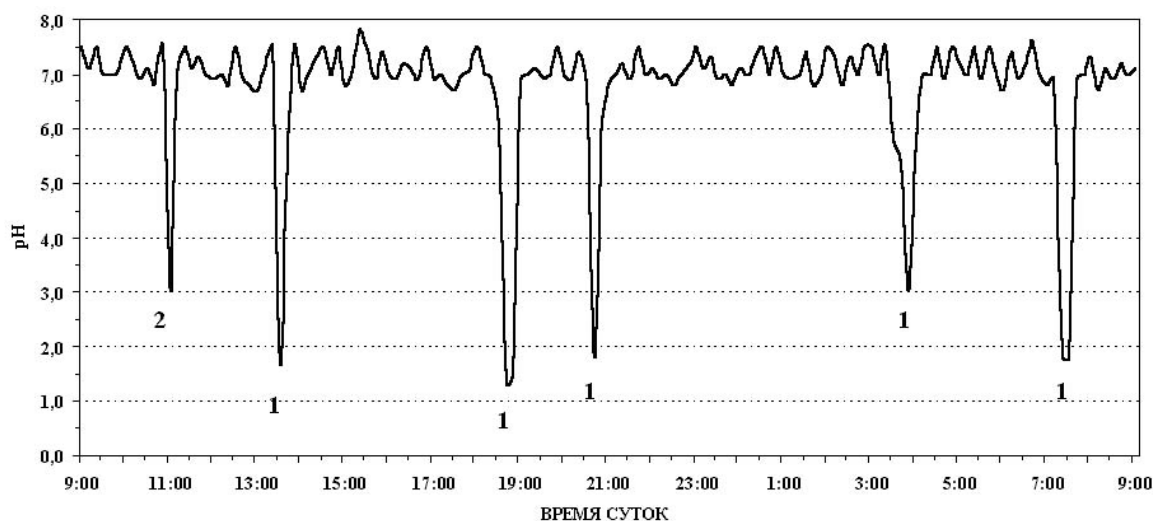
3. Индекс симптома (ИС) – количество симптомов в %, возникающих в периоды гастроэзофагеального рефлюкса к общему количеству симптомов. Этот показатель характеризует связь имеющегося у больного симптома (загрудинная боль, приступы астмы и т. д.) с наличием рефлюкса. Он рассчитывается по следующей формуле:

$$ИС = \frac{\text{Число симптомов при } pH \leq 4}{\text{Общее количество симптомов}} \times 100\%$$

При значениях индекса симптома 50% и более считается, что клинический признак имеет связь с желудочно-пищеводным рефлюксом.

4. Ряд исследователей для оценки суточной рН-метрии применяют индекс DeMeester и Johnson, учитывающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования, а также при вертикальном и горизонтальном положении тела. Следует учитывать, что этот показатель действителен при продолжительности исследования не менее 23 часов.

График 1. Суточный интрапищеводный уровень рН у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью



- 1 - Патологические рефлюксы (рН<4, продолжительностью >5 минут)
- 2 - Физиологический рефлюкс (рН<4, продолжительностью >5 минут)

Таблица 2. Индекс DeMeester и Johnson

Показатели	Средние значения	Нормальные значения	Индекс показателя
% времени с рН<4 за сутки	1,5 ± 1,4	<4,2	3,0
% времени с рН<4 в вертикальном положении	2,3 ± 2,0	<6,3	2,98
% времени с рН<4 в горизонтальном положении	0,3 ± 0,5	<1,2	3,06
Общее количество рефлюксов с рН<4	20,6 ± 14,8	<50	2,99
Количество рефлюксов длительностью более 5 мин	0,6 ± 1,3	<3	2,93
Самый длительный рефлюкс, мин	3,9 ± 2,7	<9,2	3,0
ИНДЕКС	17,96		

Все перечисленные выше показатели вычисляются компьютером автоматически, однако следует уделить внимание правильному вводу временных меток (вертикальное и горизонтальное положение, время появления определенного симптома и т. д.).

7.2. Оценка длительной рН-метрии желудка

Длительная рН-метрия желудка позволяет непрерывно регистрировать значения интрагастральной кислотности в течение длительного времени в физиологических условиях (во время бодрствования и сна, еды, физических нагрузок, курения и т. д.), а также дает возможность оценить действие лекарственных препаратов, влияющих на продукцию кислоты желудком.

7.2.1. Показатели суточной рН-метрии у здоровых лиц и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Оценка данных, полученных при длительной рН-метрии желудка, проводится по средним показателям рН за различные временные периоды. При анализе показателей суточной рН-метрии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и здоровых лиц нами выделены следующие временные интервалы в течение суток:

1. **Сутки** – общее время исследования (24 часа).
2. **День** – период времени с 08.00 до 20.00.
3. **Еда** – период времени, в течение которого происходил прием пищи.
4. **Пищеварительный период** – время еды и 1 час спустя после нее.
5. **Межпищеварительный период** – общее время дня за исключением пищеварительного периода.
6. **Ночь** – период суток с 20.00 до 08.00. Для детального изучения состояния интрагастральной кислотности этот период был разделен на 3 отрезка, условно названных: а) вечер (с 20.00 до 24.00), б) ночь (с 24.00 до 04.00), в) ранее утро (с 04.00 до 08.00).

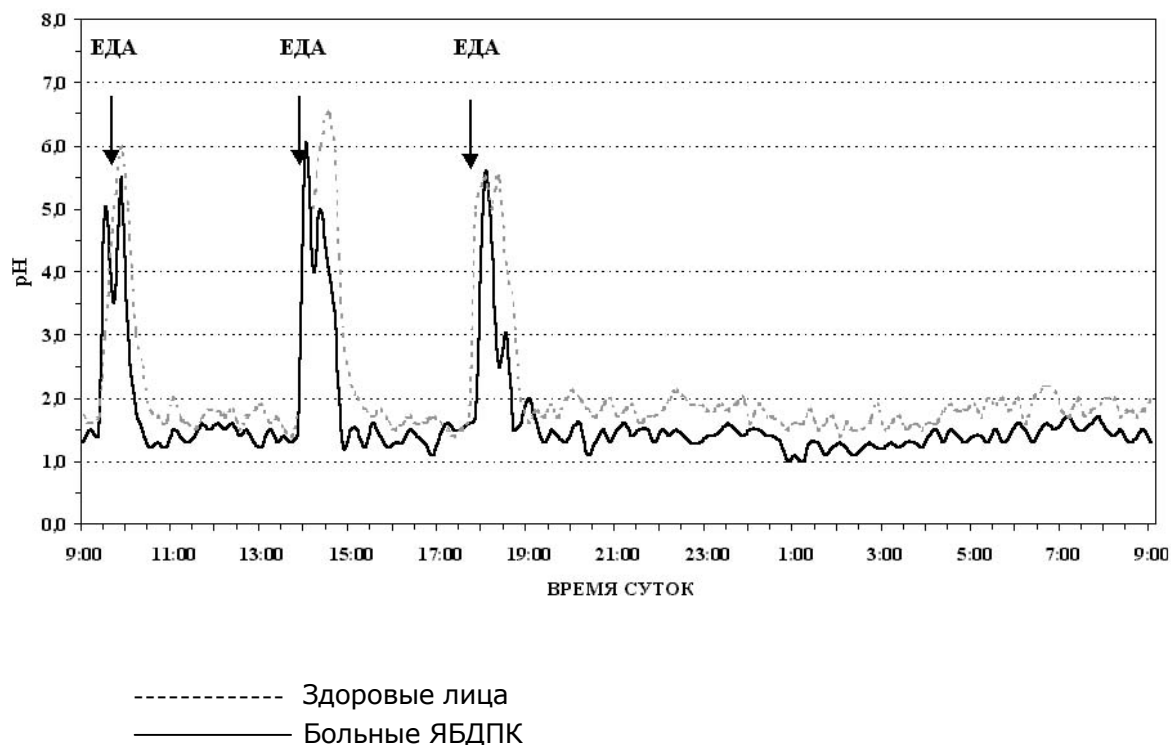
Такое разделение суток на вышеуказанные временные периоды было обусловлено режимом дня стационарного больного (фиксированный режим дня, ужин в 18.00, завтрак в 09.00). Следовательно, при проведении оценки длительной рН-метрии желудка, особенно в амбулаторных условиях, должен учитываться режим дня в каждом конкретном случае. Например, при ужине в 22.00 и подъеме в 06.00 ночной период составит с 23.00 до 06.00, дневной – с 06.00 до 23.00 и т.д.

Полученные нами данные приведены в таблице 3, при этом следует учитывать, что рН-электрод при этих исследованиях устанавливался на 5-10 см ниже НПС, т.е. в кислотопродуцирующей зоне желудка.

Представленные в таблице 3 результаты свидетельствуют, что у здоровых и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имелись схожие циркадные ритмы интрагастральной кислотности. Они харак-

теризовались постоянным кислотообразованием с минимальными значениями рН между 00.00 и 04.00 часами с последующим повышением их к 07.00-08.00 часам (график 2).

График 2. Суточный интрагастральный уровень рН у здоровых лиц и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК)



В то же время при проведении данного исследования нами были выявлены значительные индивидуальные колебания в суточных интрагастральных рН-граммах. Так, у некоторых больных показатели внутрижелудочной кислотности в течение всех временных интервалов не отличались от показателей, полученных у здоровых лиц, а у некоторых здоровых лиц на протяжении всех суток отмечался постоянный и высокий уровень внутрижелудочной кислотности.

Таблица 3. Средние показатели интрагастральной кислотности в различные периоды суток у больных язвенной болезнью и у здоровых лиц

Временные интервалы	Средний интрагастральный уровень pH	
	у больных язвенной болезнью (n = 92)	у здоровых лиц (n = 30)
1.Сутки	1,69	2,48
2.День	1,70	2,24
3.Пищеварительный период	2,44	3,05
4.Межпищеварительный период	1,40	1,83
5.Ночь	1,36	1,79
а) 20-00	1,33	1,80
б) 00-04	1,23	1,63
в) 04-08	1,52	1,84

При сопоставлении данных суточной pH-метрии желудка среди различных групп (мужчины и женщины, курящие и некурящие, 3 возрастные группы (18-39, 40-59, 60 лет и старше), с язвенным анамнезом до 5 и 5 и более лет, а также в фазе обострения и ремиссии) нами не было найдено статистически достоверных различий.

7.2.2. Оценка действия антисекреторных препаратов

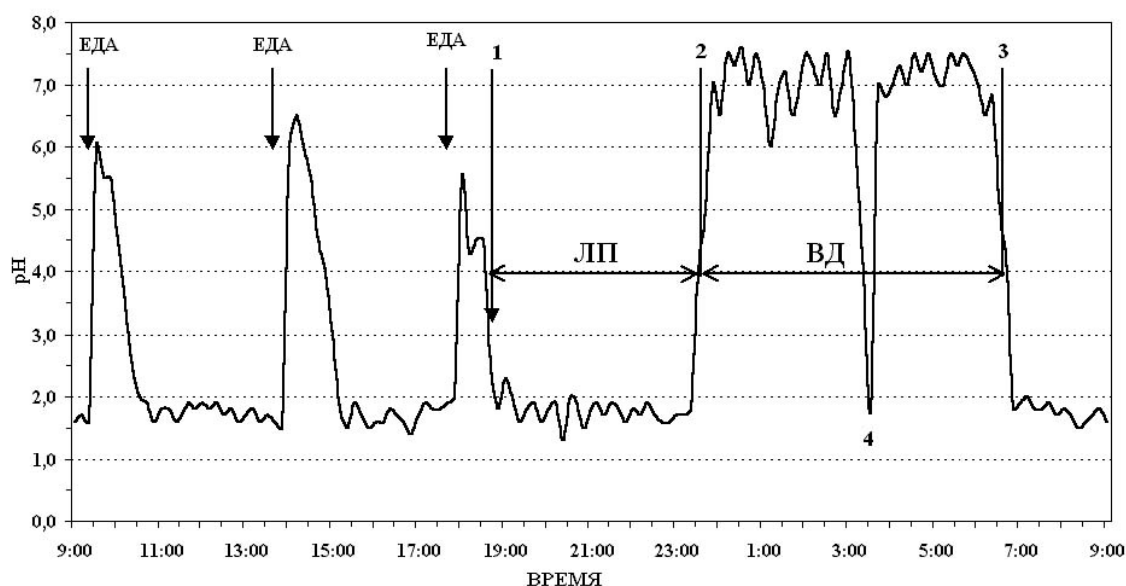
Для оценки эффекта блокаторов H₂-рецепторов гистамина и ингибиторов протонной помпы обкладочной клетки нами применялись следующие 3 параметра:

- Продолжительность латентного периода.
- Продолжительность времени действия препарата.
- Процент времени с интрагастральным уровнем pH > 4.

Продолжительность **латентного периода** (ЛП) определяется как отрезок времени от момента приема лекарства до подъема интрагастрального уровня pH до 4 (начало действия). Это показатель отражает время, через которое начинает действовать препарат после его приема (график 3).

Определение латентного периода имеет большое практическое значение, так как знание его продолжительности позволяет подобрать оптимальное время назначения антисекреторного препарата, чтобы приурочить действие лекарства к времени кислотной продукции требующей подавления (чаще – ночные часы).

График 3. Суточная рН-грамма на фоне приема антисекреторного препарата



- | | |
|---|--|
| 1-Прием антисекреторного препарата (19:00). | 4-Кислотный пик» на фоне действия препарата. |
| 2-Начало действия препарата (23:00). | ЛП - Латентный период (4 часа 30 минут). |
| 3-Окончание действия препарата (06:45). | ВД - Время действия (7 часов 15 минут). |

При изучении ЛП у таблетированных антисекреторных препаратов различных групп (ранитидин, фамотидин, омепразол) обращают на себя внимание значительные индивидуальные колебания его (даже среди препарата одной торговой марки), которые, по нашим данным, составляли от 50 минут до 12 часов.

Продолжительность **времени действия** препарата (ВД) определяется как отрезок времени от начала действия препарата до падения внутрижелудочного уровня рН менее 4 (отрезок рН-кривой, на протяжении которого сохранялся интрагастральный уровень рН равный 4 и выше). Этот показатель отражает время, в течение которого продолжалось антисекреторное действие препарата (график 3). Начало действия как блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, так и ингибиторов протонной помпы характеризуется быстрым (2-5 мин) подъемом рН с базального уровня до 7 и более единиц. Периодически во время действия препарата появляются так называемые «кислотные пики» – падения рН менее 4 продолжительностью 10-20 мин, механизм образования которых до сих пор не ясен. При вычислении ВД они включаются в этот период.

При исследованиях ВД так же были выявлены большие индивидуальные различия, которые, по нашим данным, находились в пределах от 1 часа 30 минут до 12 часов.

Процент времени с интрагастральным уровнем рН>4 (% t рН>4) характеризует выраженность антисекреторного эффекта препарата. Этот показатель рассчитывается автоматически компьютером после выделения периода(ов) времени, в течение которого требуется подавление

ние секреции соляной кислоты. Так, при необходимости блокады кислотной продукции ночью (однократный прием препарата) выделяется ночной период (см. выше), при двукратном приеме – дневной и ночной периоды, а также возможен обсчет этого показателя за все время исследования.

Довольно часто не представляется возможным определить ЛП или ВД («наслаивается» действие пищи, антацидных препаратов, наличие большого количества «кислотных пиков» и т.д.), поэтому судить об эффективности действия данного антисекреторного препарата следует по этому показателю. При значениях $\% t \text{ pH} > 4$ менее 50% – антисекреторный эффект препарата следует считать недостаточным, от **50 до 75%** – удовлетворительным, свыше **75%** – хорошим.

Часто в случаях недостаточного антисекреторного действия препарата коррекция времени его приема (в более ранние или более поздние часы) и/или его дозировки приводит к удовлетворительному или хорошему эффекту. Так же следует отметить, что по данным некоторых исследователей, максимальный эффект ингибиторов протонной помпы наступает на 3-и сутки их приема. Следовательно, оценку их действия следует проводить не ранее этого срока.

7.2.3. Резистентность к антисекреторным препаратам

При изучении действия как блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, так и омепразола встречаются случаи (1-5% по данным различных авторов), когда прием одного из этих препаратов не оказывает влияния на показатели суточной рН-метрии, т.е. имеется полная резистентность к данному препарату. У этих больных при мониторинговании рН желудка не наблюдалось существенного изменения уровня интрагастральной кислотности. При проведении собственных исследований выявлялись случаи резистентности только к какой либо одной группе препаратов: блокаторам H_2 -рецепторов гистамина 2-го (ранитидин) или 3-го поколения (фамотидин) или ингибиторам протонной помпы (омепразол). В случаях выявления резистентности рекомендуется назначать антисекреторный препарат из другой группы, так как увеличение дозы в этих случаях, как правило, безрезультатно.

7.2.4. Влияние антацидных препаратов на интрагастральный уровень рН

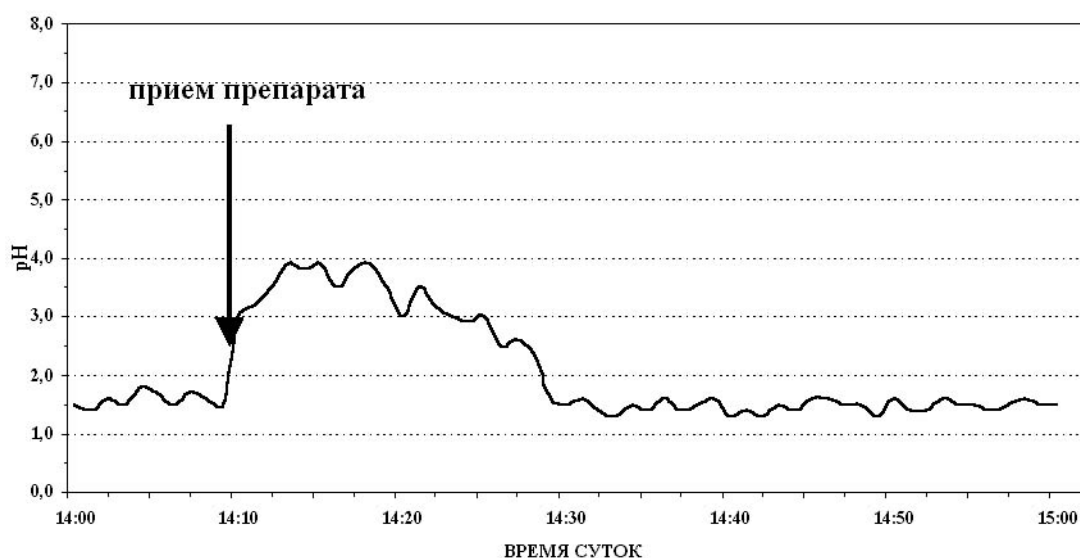
Лечебный эффект антацидов при язвенной болезни традиционно связывается с их способностью нейтрализовать соляную кислоту и, следовательно, снижать интрагастральную кислотность.

Нами был исследован эффект ряда антацидных препаратов (гастерин-гель, гелусил, маалокс, протаб, фосфалюгель и др.), принимаемых

через 1-2 часа после еды (в межпищеварительный период) на показатели внутрижелудочной кислотности.

После приема антацидного препарата отмечалось незначительное и кратковременное ощелачивание содержимого желудка (график 4). Так интрагастральный рН повышался в среднем до 3,5 ед. в течение 9-23 минут (в среднем 15 минут), а в ряде случаев не отмечалось отклонений его от базального уровня. Полученные нами данные не подтвердили результаты исследований ряда авторов, показавших, что после приема антацидных препаратов интрагастральный уровень кислотности достигал рН 4,5 и выше и сохранялся в течение 1-3 часов.

График 4. Влияние буферного антацидного препарата на интрагастральную кислотность у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки



Таким образом, метод внутрижелудочной и внутрипищеводной рН-метрии является незаменимым в современной практической гастроэнтерологии и функциональной диагностике кислото-зависимых заболеваний (рефлюкс-эзофагит, хронический активный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), а так же атрофического гастрита. Изучение нарушений желудочной секреции играет большую роль в рациональном выборе наиболее эффективных индивидуальных схем лечения, в том числе включающих средства, регулирующие кислотность желудка.

Список литературы

1. Andersen J., Naesdal J., Storm M. Identical 24-hour gastric pH profiles when using intragastric antimony or glass electrodes or aspirated gastric juice // Scand. J. Gastroenterol. – 1988.– Vol. 32, N 3.– P. 375 – 379.
2. Bain W. M., Harrington J. W., Thomas L. E., Schaefer S. D. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope , 1983;93:175 – 9.
3. Baldi F., Ferrarini F., Longanesi A., et al. Acid gastroesophageal reflux and symptom occurrence. Dig. Dis. Sci., 1987;34:1890 – 3.
4. Barish C. F., Wu W. S., Castell D. O. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. Arch. Intern. Med., 1985;145:1882.
5. Bonavinal L., Evander A., DeMeester T. R., et al. Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardia. Am. J. Surg., 1986;151:25 – 34.
6. Carrasco E., Larrain A., Galleguillos F. Bronchial asthma and gastroesophageal reflux. Rev. Med. Chil., 1982;110:527 – 37.
7. Charlotte Stendal. Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Medtronic Gastrointestinal, 1997;280 p.
8. Clark G. W. B., Jamieson J. R., Hinder R. A., et al. The relationship of gastric pH and the emptying of solid, semisolid and liquid meals. J. Gastroinest. Mot., 1993;5:273 – 9.
9. DeCaestecker J. S., Heading R. S. Esophageal pH monitoring. Gastroenterol. Clin. N. Am., 1990;19:645 – 9.
10. DeMeester T. R. Prolonged oesophageal pH monitoring. Gastrointestinal motility: Which test? N.W. Read, ed., Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1989.
11. DeMeester T. R., O`Sullivan G. C., Bermuder G., et al. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. Ann. Surg., 1982;196:488 – 98.
12. Dodds W. J., Dents J., Hogan W. J., et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N. Engl. J. Med., 1982; 307:1547 – 52.
13. Emde C., Garner A., Blum A. L. Technical aspects of intraluminal pH-metry in man: current status and recommendations // Gut. – 1987. – Vol. 28. – P. 1177 – 1188.
14. Fein M., Fuchs K. H., Boher T., et al. Fiberoptic technique for 24 hour bile reflux monitoring – standards and normal values for gastric monitoring. Dig. Dis. Sci. 1996;41(1):216 – 25.

15. Fuchs K. H., Selch A., Freys S. M., DeMeester T. R. Gastric acid secretion and gastric pH measurement in peptic ulcer disease. *Prob. Gen. Surg.*, 1992;9:138 – 51.
16. Holloway R. H., Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 1990;19:517 – 35.
17. Jamieson J. R., Stein H. J., DeMeester T. R., et al. Ambulatory 24-h esophageal pH-monitoring: normal values, optimal thresholds, sensitivity, specificity and reproducibility. *Am. J. Gastroenterol.*, 1992;87:1071 – 5.
18. Johansson K. E., Ask P., Boeryd B., et al. Oesophagitis, signs of reflux and gastric acid secretion in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986;21:837 – 47.
19. Johnson L. F., DeMeester T. R. 24 hour monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastro-esophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.*, 1974;62:325 – 32.
20. McColl K. E., Fullarton G. M., Chittajalu R. et al. Plasma gastrin, daytime intragastric pH, and nocturnal acid output before and at 1 and 7 months after eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer subjects // *Scand. J. Gastroenterol.*– 1991.– Vol. 26, N 3.– P. 339 – 346.
21. Mela G. S., Savarino V., Caputo E. et al. 24-hour gastric pH-metry analysis: Influence of arbitrarily predefined time intervals on the reliability of acidity indexes // *Am. J. Gastroenterol.*– 1990.– Vol. 85, N 4.– P. 381 – 384.
22. Mela G. S., Savarino V., Malesci A, et al. New method for improving accuracy 24-hour continuous intragastric pH-metry. Reflection on physiological and pharmacological studies. *Dig. Dis. Sci.*, 1994;39:1416 – 24.
23. Merki H. S., Wilder-Smith C. H., Walt R. P. et al. The cephalic and gastric phases of gastric secretion during H₂ - antagonist treatment // *Gastroenterology* – 1991.– Vol. 101, N 3.– P. 599 – 606.
24. Mignon M., Galniche J. P. Safe effective control of acid secretion.- London, 1988.– 311 p.
25. Moore J. G., Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in man with active duodenal ulcer // *Dig. Dis. Sci.*– 1986,– Vol. 31.– P. 1185 – 1191.
26. Rademaker J. W., Hunt R. H. *Helicobacter pylori* and gastric acid secretion: the ulcer link?// *Scand. J. Gastroenterol.*- 1991.– Vol. 187.– P. 71 – 77.
27. Rangachari P. K. Histamine release by gastric stimulants // *Nature*.- 1975.– Vol.– 253.– P. 53 – 55.

28. Sachs G., Hersey S. J. The gastric parietal cell. England, 1991.– 43 p.
29. Savarino V., Mela G. S., Scalabrind P. et al. 24-hour study of intragastric acidity in duodenal ulcer patients and normal subjects using continuous intraluminal pH-metry // Dig. Dis. Sci.– 1988.– Vol. 33, N 9.– P. 1077 – 1080.
30. Scarpignato C., Bianchi Porro G. Clinical investigation of gastric function. Karger, Switzerland, 1990.– 361 p.
31. Stein J. H., DeMeester T. R., Peters J. H., Fuchs K. H. Technique, indications, and clinical use of ambulatory 24-hour gastric monitoring in surgical practice. Surgery, 1994;116: 758 – 67.
32. Stendal C. Practical guide to gastrointestinal function testing. Medtronic Synectics, Sweden, 1997.– 280 p.
33. Wagner S., Gladziwa U., Gebel M. et al. Circadian pattern of intragastric acidity in duodenal ulcer patients: a study of variations in relation to ulcer activity // Gut.- 1991.– Vol. 32, N 10.– P. 1104 – 1109.
34. Близнюк А. И. Применение внутриполостной зондовой рН метрии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Здравоохранение Белоруссии. – 1986. – N 6.– С. 35 – 38.
35. Василенко В. X., Гребенев А. Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.- М.: Медицина, 1981.– 342 с.
36. Вержбицкий Ф. Р., Циммерман Я. С. Интрагастральная рН-метрия и пути повышения ее информативности // Клинич. медицина.– 1991.- N 10.- С. 100 - 102.
37. Геллер Л. И., Геллер А. Л. Аспирационная рН-метрия желудка по Е.Ю. Линару - оптимальный метод изучения желудочной секреции // Клинич. медицина.- 1989.- N 5.- С. 140 – 141.
38. Голиков С. Н., Рысс Е. С., Фишзон-Рысс Ю. И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний. – Санкт-Петербург, 1993.– 287 с.
39. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1993.– 409с.
40. Канищев П. А., Береза Н. М. Применение рН-метрии в диагностике желудочно-пищеводного рефлюкса // Лаб. дело.– 1990. N 1.– С. 4 – 6.
41. Кушнир И. Э. Современные методы исследования желудочной секреции // Врачебная практика.–1997.– N 2.– С. 33 – 37.
42. Лея Ю. Я. рН-метрия желудка. М.: Медицина, 1987.– 144с.

43. Лея Ю. Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клинич. медицина.– 1996.– N 3.– С. 13 – 16.
44. Логинов А. С., Аруин Л. И., Ильченко А. А. Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*. Новые аспекты патогенетической терапии. -Москва, 1993.– 230с.
45. Маев И.В., Вьючнова Е.С, Лебедева Е.Г., и др. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь. –Учебно-методическое пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.– 52 с.
46. Панцырев Ю. М., Чернякевич С. А., Бабкова И. В. Внутрижелудочная рН-метрия в хирургической практике (Пособие для врачей). Москва, 1999. – 27с.
47. Полак М., Блум С. П., Райт Н. А. и др. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина, 1989.– 496 с.
48. Ступин В. А., Силуянов С. В. Нарушение секреторной функции желудка при язвенной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1997.– N 4.– С. 23 – 28.
49. Фишзон-Рысс Ю. И. Современные методы исследования желудочной секреции.- Л.: Медицина, 1972.– 247 с.
50. Чернобровый В.Н. Модификация внутрижелудочной рН-метрии у больных язвенной болезнью // Врачебное дело.- 1990.- N 1.- С. 17 – 19. Чернобровый В. Н. Преимущества, проблемы и перспективы внутрижелудочной рН-метрии // Клинич. медицина.– 1989.- N 9.- С. 136 - 138.
51. Яковенко А.В. Суточные колебания интрагастральной кислотности у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1995.– N 1.– С. 20 – 25.