*СГМУ*

*Кафедра факультетской терапии*

***Реферат***

***ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЭРБ И ИБС***

Саратов

2007 год

 *План реферата:*

1. Определение ГЭРБ и ИБС.
2. Общие положения дифференциальной диагностики ГЭРБ и ИБС
3. Алгоритм дифференциальной диагностики ГЭРБ и ИБС
4. Клинический разбор больного
5. Список прочитанной литературы.

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** – заболевание обусловленное несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, приводящим к нарушению функции сердца.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)** – хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное ретроградным поступлением желудочного содержимого с пищевод (определение Старостина 1997г).

**У** больных ишемической болезнью сердца (ИБС) поражение гастроэзофагеальной зоны встречается в 35% случаев и занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Жалоба на боль в грудной клетке является, пожалуй, наиболее часто встречающимся симптомом в клинической практике, тревожным как для пациента, так и для врача. Часто пациент бывает напуган возможным кардиальным генезом болевых ощущений, а перед врачом возникает трудная задача принятия диагностического решения, которое определяет соответствующую терапевтическую стратегию.

Известно, что при селективном коронарографическом исследовании пациентов с загрудинной болью, похожей на стенокардию , почти в 20% случаев отсутствуют органические изменения, которые могли бы объяснить жалобы пациента, а также не обнаруживается спазм коронарных артерий во время эргометриновой провокации. Хотя у части из этих пациентов может быть микроваскулярная стенокардия, нарушение диссоциации оксигемоглобина или другие патологические состояния, есть основание рассматривать пищевод в качестве одного из основных "виновников" болезненной симптоматики.

При локализации болей за грудиной возникают определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики (особенно у лиц среднего и пожилого возрастов) между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и острой коронарной патологией (затяжным приступом стенокардии или острым инфарктом миокарда).

Наряду с локализацией болей эти заболевания может "роднить" иррадиация болей в нижнюю челюсть, шею, плечо, межлопаточную область. Дополнительные трудности обусловливают и изменения на ЭКГ в виде смещения сегмента ST ниже изолинии либо инверсии зубца Т, нередки сочетания гастроэзофагеального (ГЭ) рефлюкса с нарушениями ритма сердца.

Механизмы, приводящие к возникновению болей в грудной клетке при нарушениях двигательной функции пищевода, на данный момент недостаточно понятны. Доказано, что в слизистой и подслизистой пищевода есть специфические механорецепторы. Патологические сокращения пищевода способны раздражать эти рецепторы и вызывать боль. Дополнительная стимуляция рецепторов может происходить при растяжении стенок пищевода вследствие нарушения расслабления нижнего пищеводного сфинктера или скопления пищеводных масс в пищеводе. Ещё одна возможная причина болей – изменение порога чувствительности пищевода, которое как бы «настраивает» пациента на изменение пищеводного давления. Последний механизм заключается в том, что растяжение стенок пищевода не благоприятно отражается на его кровоснабжении, приводя к ишемии мышц. Важными причинами возникновения болей являются воспалительное поражение пищевода при рефлюкс эзофагите, пептическая агрессия желудочного и дуоденального содержимого при ГЭРБ.

Во избежание ошибок большое внимание следует придавать тщательному сбору и детализации жалоб, а также истории развития заболевания. ГЭРБ в сочетании с ИБС чаще встречается у женщин с сопутствующей гипертонической болезнью, ожирением, сахарным диабетом типа

2. Характерным для патологии пищевода при ИБС являются полиморфность симптоматики, не типичной для изолированного поражения пищевода; либо, наоборот, длительное латентное течение при значительных функционально-морфологических изменениях. Клиническая картина проявляется слабой выраженностью и атипичностью болевого синдрома, большей частотой эрозий, связью с тяжестью течения и характером лечения ИБС. Одним из патогенетических звеньев в развитии и быстром прогрессировании ГЭРБ у больных с ИБС являются микроциркуляторные нарушения.

*Характер загрудинной боли и особенности сопутствующих ей клинических проявлений (желудочная диспепсия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и др.) имеют существенное значение для дифференциальной диагностики ретростернальной боли пищеводного генеза и стенокардии.* Хотя значение клинической диагностики не следует переоценивать. Молодой возраст, предшествующий "гастроэнтерологический" анамнез жалоб делают предположение об эзофалгии предпочтительнее, но не исключают диагноза ИБС. И наоборот, за "классическим сердечным" анамнезом 50-летнего мужчины может скрываться патология пищевода.

Говоря *об условиях возникновения боли и факторах, провоцирующих ее* при заболеваниях пищевода, необходимо отметить *связь с приемом пищи* (особенно при глотании), *ее характером* (острая, грубая, холодная или горячая) и *объемом,* а иногда появление или усиление боли в горизонтальном положении и ситуациях, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления (при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и пептических язвах пищевода). Однако хорошо известны случаи пищеводных болей, возникающих на фоне физической активности и имитирующих стенокардию напряжения. Загрудинная локализация, приступообразный характер боли и особенности иррадиации нередко вводят в заблуждение не только пациента, но и врача, которые годами связывают ее с заболеванием сердца. Сходство пищеводной боли и таковой при ИБС может возрастать, если наблюдается быстрый положительный результат применения нитроглицерина.

*Не обладает абсолютной надежностью и критерий эффективности антацидных препаратов,* так как спонтанное исчезновение боли, обусловленной ишемией миокарда, может просто совпадать по времени с приемом эти лекарственных средств. В то же время антациды не всегда хорошо купируют эзофагеальную боль. Резюмируя сказанное выше, важно подчеркнуть, что окончательное подтверждение или исключение ложной стенокардической боли эзофагеального происхождения возможно только после проведения комплекса специальных исследований, направленных на выявление патологии пищевода и коронарной болезни сердца. Особую диагностическую трудность представляют случаи ишемии миокарда, возникающей по типу висцеро-висцерального рефлекса у больных с патологией пищевода (эзофагоспазм, грыжи пищеводного отверстия, диафрагмы и др.). ГЭРБ интересна с точки зрения проведения дифференциальной диагностики с ИБС, выявления частоты наличия обоих заболеваний у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, коррекции в подборе терапии.

*Инструментальное исследование пищевода разумно начинать с эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта,* которое в необходимых случаях дополняется прицельной биопсией для последующего гистологического анализа и цитологическим исследованием. Во время эзофагоскопии оценивают состояние слизистой оболочки пищевода; обращают внимание на наличие или отсутствие признаков воспаления, эрозивно-язвенного поражения, кровоточивости, стриктур, определяют недостаточность кардии и косвенные признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. При обнаружении эрозированного пищевода можно думать, что он является возможной причиной стенокардиеподобной боли, и начинать медикаментозную терапию, не дожидаясь результатов других исследований. Отсутствие органических эндоскопических изменений не исключает пищевод как причину боли. У больных ГЭРБ в сочетании с ИБС при ЭГДС характерны атрофические изменения, когда сквозь истонченную слизистую оболочку с белесоватыми ишемическими участками просвечивают сосуды.

При изучении биопсийного материала слизистой оболочки нижней трети пищевода помимо картины хронического воспаления с инфильтрацией подслизистого слоя и участками микроэрозирования обращают на себя внимание выраженные дистрофические изменения как в слизистой оболочке пищевода, так и в подлежащей ткани собственной пластинке (см. рисунок). Эпителиальные клетки неоднородные, содержат вакуоли в цитоплазме. Ядра вакуолизированы, встречаются участки, где эпителиальные клетки отделены от собственной пластинки. На месте отслойки определяется скапливающаяся жидкость, т. е. картина, свойственная дистрофическим изменениям во всех отделах слизистой оболочки пищевода. Выявляются признаки нарушения микроциркуляции в виде расширения капилляров и венул, стаза и диапедеза эритроцитов.

Не следует забывать о *рентгенологическом методе исследования пищевода и желудка,* который позволяет выявлять ГЭ-рефлюкс, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения эвакуаторной функции желудка. У больных ИБС, принимающих сердечно-сосудистые препараты, моторные нарушения более выражены. Окончательно решается задача и определяется тактика ведения больного после проведения одновременного суточного *рН- и холтеровского ЭКГ-мониторирования*. При 24-часовой рН-метрии можно получить достоверную количественную информацию о степени ацидификации пищевода и сопоставить эпизоды рефлюкса с изменениями на ЭКГ, а также с теми или иными воздействиями на пациента (прием пищи, лекарств, курение и т.д.). Длительная регистрация значений внутрипищеводного рН увеличивает шанс того, что боль в груди по крайней мере 1 раз совпадет с эпизодом пищеводного заброса; 24-часовая рН-метрия позволяет идентифицировать ГЭ-рефлюкс с ложной стенокардической болью у 60–80% пациентов с доказанным пищеводным происхождением торакалгии. Рассчитывается индекс симптомов (ИС) как отношение числа симптомов, связанных с рефлюксом, к общему числу симптомов. В ходе исследования устанавливается связь загрудинных болей с ГЭ-рефлюксом (при отсутствии изменений на ЭКГ) или диагностически значимой депрессией сегмента SТ, не совпадающей по времени с ГЭ-рефлюксом. У ряда больных боли за грудиной возникают на фоне рефлюкса, в сочетании с депрессией сегмента ST; выявляется связь между ГЭ-рефлюксом и появлением эпизодов желудочковых экстрасистол. Таким образом, проведение одновременного суточного мониторирования рН пищевода и ЭКГ позволяет верифицировать типичные формы ИБС, при которых ишемические изменения не связаны с ГЭ-рефлюксом, и атипичные, когда ГЭ-рефлюкс провоцирует ишемию или нарушения ритма.

Подводя небольшой итог выше изложенному материалу мы должны сказать что:

Для дифференциальной диагностики болей в грудной клетке используют:

1) Тщательный сбор анамнеза и характеристик боли;

2) ФЭГДС;

3) Рентгеноскопическое исследование пищевода;

4) 24-часовая рН-метрия;

5) Эзофагоманометрия;

6) Суточное маниторирование ЭКГ;

7) Провокационные пробы с антисекреторными препаратами.

При этом:

1)Эндоскопические изменения пищевода отрицательны у 30-60 % ГЭРБ.

2) Эзофагоманометрия показательны только при совпадении боли и нарушении моторики ≈20%.

3)Провокационная проба с НС1 положительна в 80%.

4)Одновременное суточное рН метрия и холтеровское маниторирование – часто окончательное решение.

Итак, попытаемся создать алгоритм дифференцирования ГЭРБ и ИБС (повторяю, это только попытка, к каждому случаю необходим индивидуальный подход).

1. **Тщательный сбор анамнеза и характеристик боли**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  ГЭРБ |  ИБС |
| Возраст |  Часто молодой |  Старше 40-50 лет  |
| Имеющиеся ранее заболевания ССС или ЖКТ | Ранее не болел; страдал гастритом; имелась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; другие заболевания вызывающие повышение давления в брюшной полости.  | Гипертония, ожирение, имеющаяся стенокардия. |
| Характер боли | Боль разнохарактерная, связана с приемом пищи (особенно при глотании), ее характером (острая, грубая, холодная или горячая) и объемом, иногда появляется или усиливается в горизонтальном положении и ситуациях, сопровождающихся повышением внутрибрюшного давления (при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и пептических язвах пищевода), часто сопровождается изжогой, отрыжкой, другими диспепсическими явлениями; купируются приёмом антацидных препаратов. | Острая (жгучая, давящая) загрудинная боль, возможно с иррадиацией в левую руку, под левую лопатку; связанная с физической или эмоциональной нагрузкой; купируется в покое или после приёма нитратов. |

1. ФЭГДС

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| Наличие признаков воспаления, эрозивно-язвенного поражения, кровоточивости, стриктур, определяют недостаточность кардии и косвенные признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Ррефлюкс-эзофагит. В зависимости от глубины и распространенности изменений слизистой пищевода различают 4 степени эзофагита. Наиболее тяжелые из них III и IV степени, при которых развиваются язвенные поражения на большом протяжении, встречаются хронические язвы пищевода, стенозирование и т. д. При изучении биопсийного материала слизистой оболочки нижней трети пищевода помимо картины хронического воспаления с инфильтрацией подслизистого слоя и участками микроэрозирования обращают на себя внимание выраженные дистрофические изменения как в слизистой оболочке пищевода, так и в подлежащей ткани собственной пластинке. Эпителиальные клетки неоднородные, содержат вакуоли в цитоплазме. Ядра вакуолизированы, встречаются участки, где эпителиальные клетки отделены от собственной пластинки. На месте отслойки определяется скапливающаяся жидкость, т. е. картина, свойственная дистрофическим изменениям во всех отделах слизистой оболочки пищевода. Выявляются признаки нарушения микроциркуляции в виде расширения капилляров и венул, стаза и диапедеза эритроцитов.  Отсутствие органических эндоскопических изменений не исключает пищевод как причину боли.  | Как правило отсутствуют признаки поражения пищевода, или они не значительны (не соответствуют тяжести клинической картины). |

1. Рентгеноскопическое исследование пищевода

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| Проводимое при горизонтальном положении больного: ГЭ-рефлюкс, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, нарушения эвакуаторной функции желудка. Однако заключение на его основании о наличии или отсутствии РЭ не является достоверным. | У больных ИБС, принимающих сердечно-сосудистые препараты, более выражены моторные нарушения.  |

4 24-часовая рН-метрия

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| Связь ГЭ-рефлюксов с загрудинными болями (при одновременной фиксации ЭКГ – отсутствуют изменения на ЭКГ).Рефлюксы с рН в пищеводе менее 4,0 или более 7,0 продолжительностью дольше 5 мин, более 50 эпизодов в течение суток, общей продолжительностью более 1 ч и существующие не менее 3 мес.  | В ходе исследования устанавливается связь загрудинных болей с диагностически значимой депрессией сегмента SТ, не совпадающей по времени с ГЭ-рефлюксом.  |

5 Эзофагоманометрия

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| Отмечается снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, могут выявляться грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода.  |  Изменений не отмечается. |

6 Суточное маниторирование ЭКГ

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| Нет связи изменений на ЭКГ и приступов боли. |  Отмечается связь изменений на ЭКГ и приступов болей |

7. Провокационные пробы с антисекреторными препаратами

|  |  |
| --- | --- |
|  ГЭРБ |  ИБС |
| ГЭРБ – тест Бернштейна Он заключается во введении в пищевод слабого раствора соляной кислоты с целью спровоцировать возникновение характерных для ГЭРБ симптомов (изжоги, боли за грудиной), которые исчезают после введения физиологического раствора.  |  Не отмечается ни каких реакций после введения соляной кислоты. |

Необходимо дифференцированно подходить к назначению терапии ГЭРБ в сочетании с ИБС в зависимости от степени тяжести рефлюкс-эзофагита; учитывать возможность возникновения пищеводного заброса на фоне приема нитратов, антагонистов кальция, сердечных гликозидов. Используются группы препаратов: антацидные, прокинетики и антисекреторные препараты. Отмечается устойчивость к терапии антисекреторными препаратами, боли полностью проходят при лечении через 3–4 нед, а у больных ГЭРБ без ИБС – через 3–7 дней, в 2 раза увеличиваются сроки рубцевания эрозий и язв пищевода.

 **КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР БОЛЬНОГО**

Больная Коновалова Ольга Анатольевна 43 лет.

Поступила в отделение ФТК КБ№3 с жалобами: на разнохарактерные боли в области сердца жгучего и колющего характера с иррадиацией под левую лопатку, с нечёткой связью с физической нагрузкой; слабость, одышку смешанного характера при небольшой физической нагрузке сопровождающуюся приступами сердцебиения.

Anamnesis morbi:

Больной считает себя около 2 месяцев, когда, после перенесённого стресса появились разнохарактерные боли за грудиной, с иррадиацией в левую лопатку, длившиеся около часа не купировавшиеся приёмом коронаролитиков (нитроминт).

3 недели назад перенесла ОРВИ, после чего появилась слабость, ощущение сердцебиения, познабливания. Принимала самостоятельно корвалол, валидол – без эффекта.

 Ухудшение последние 5 дней, когда после физической нагрузки боли стали почти постоянными, сегодня появились жгучие загрудинные боли длительность более 3 часов.

2 дня назад отмечался резкий подъём АД до 170 и 100 мм рт ст., в связи, с чем была вызвана скорая помощь, от госпитализации тогда отказалась.

Anamnesis vitae:

Росла и развивалась соответственно возрасту. В детстве перенесла частые ангины, корь.

Травм, операций не было. СПИД, гепатит, туберкулё, ЗПП отрицает.

Аллергии не отмечает.

 Из особенностей образа жизни отмечено, что имеется малоподвижный образ жизни, не регулярное питание.

 Из Саратова выезжала по «Золотому кольцу» 3 месяца назад.

*Осмотр:*

Состояние относительно удовлетворительное

Сознание ясное

Температура тела нормальная

Телосложение нормостеническое

Кожа сухая чистая нормальной окраски

Слизистые розовые

Подкожножировая клетчатка развита нормально

Отёков нет

Грудная клетка нормальной формы. Дыхание синхронное ЧДД 18, носом.

Одышка инспираторная, временная.

Перкуторно лёгочный звук, дыхание везикулярное, сухие единичные мелкопузырчатые хрипы.

Сердечно сосудистая система без патологии.

АД 120/90 мм рт ст РС 72 в минуту.

Органы брюшной полости без патологии.

Мочевыделительная система без патологии.

Первоначально был выставлен *предварительный диагноз*: Инфекционный миокардит ?.

Артериальная гипертония ΙΙΙ риск ΙΙ.

Осл НК ΙΙ.

Было назначено лечение:

Берлиприл 2,5 мг 2 раза в день

При дальнейшем наблюдении выяснено, что в течении нескольких лет больная отмечает периодически отрыжку воздухом, дискомфорт в нижней трети грудины после еды с эффектом от приёма антацидных препаратов, что заставило задуматься о заболевании жкт как о причине болей за грудиной. При этом ранее по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта к врачу не обращалась, так же (при более тщательном расспросе) выявлена склонность стула пациентки к запорам.

Данное дополнение потребовало проведения двух параллельных линий обследования: Обследования желудочно-кишечного тракта (жкт) и обследование сердечно-сосудистой системы (ССС) для исключения или подтверждения диагноза ГЭРБ или ИБС.

В плане обследования ССС было включено:

ЭКГ, Холтеровское маниторирование, УЗИ сердца, Рентгеноскопическое обследование органов грудной клетки.

В план обследования жкт было включено:

Рентгеноскопия желудка с барием, ЭФГДС, эзофагоманометрия, рН маниторирование желудка.

При обследовании выявленно:

*Рентгеноскопия желудка*:

Пищевод свободно проходим для контраста; не изменён. Кардия смыкается не полностью. В желудке натощак слизь. Рельеф слизистой оболочки нормален. Перистальтика и эвакуация не нарушены. Двенадцатиперстная кишка не изменена.

*ЭКГ*

Синусовая аритмия с ЧСС 43-60 в 1 минуту.

Суправентрикулярная экстрасистолия.

Нормальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

*ЭФГДС:*

Недостаточность кардии. Рефлюкс эзофагит. Хронический гастрит по смешанному типу.

*УЗИ сердца*

Ритм правильный. Неспецифические дистрофические изменения аорты и фиброзных структур.

Значительных нарушений функции клапанов не выявлено.

 Размеры полостей сердца соответствуют возрастной норме.

Региональная и глобальная сократимость в норме.

Гипертрофии левого желудочка не выявлено.

Диастолическая функция миокарда не нарушена.

Признаки сердечной декомпенсации в покое отсутствуют.

*Эзофагоманометрия:*

Тонус нижнего пищеводного сфинктера снижен. Амплитуда перистальтических сокращений стенки пищевода снижена.

*Холтеровское маниторирование.*

За время маниторирования регистрировался синусовый ритм ЧСС=50-135 в минуту (средняя ЧСС = 71 в минуту). Днём динамика ЧСС без особенностей, ночью снижение ЧСС достаточное.

 Аритмические нарушения представлены небольшим количеством суправентрикулярных экстрасистол, всего 18 (менее 1 в час), 1 эпизод одиночной желудочковой экстрасистолии в 6:33.

Отмечены 2 эпизода депрессии сегмента ST в 7:05 и в 7:22, т.е. в часы непосредственно после пробуждения, в отведениях, характеризующих потенциалы нижне-диафрагмальной области левого желудочка, депрессия сегмента ST сопровождалась инверсией зубца Т, общей длительностью 10 минут, с физической нагрузкой не связаны, болевыми ощущениями не сопровождались (в контексте с дневником).

Средняя продолжительность интервала PQ=0,145 сек., средняя продолжительность комплекса QRS= 0,086 сек., средняя продолжительность интервала QT=0,39 сек.

*24 рН- метрия пищевода*

За время маниторирования отмечалось в общей сложности 55 эпизодов рефлюксов в пищевод желудочного содержимого, общей продолжительностью 1 час 35 минут, минимальная прдолжительность рефелюкса 1 минута 20 секунд, максимальная -- 2 минуты, в среднем 1 минута 70 секунд. рН в пищеводе во время рефлюксов составил от 7,1 до 8,1, в среднем – 7,6.

Отмечается связь гастроэзофагеальных рефлюксов с эпизодами загрудинных болей, отрыжкой, изжогой, эпизодами дискомфорта за грудиной (в контексте с дневником).

Паралельной фиксации ЭКГ не проводилось.

На основании совокупности выше приведённых жалоб, анамнеза и данных обследования былпоствлен диагноз: ГЭРБ. Недостаточность кардии. Рефлюкс эзофагит. Хронический гастрит по смешанному типу.

 Проводилось лечение: антацидными препаратами(альмагель по 1 мерной ложке через 1 час после еды), прокинетиками (мотилиум по 10 мг 4 раза в день) и антисекреторными препаратами (омез по 20 мг утром натощак); рекомендовано также было в течении 1,5 часов после еды не занимать горизонтального положения.

 На фоне проводимого лечения состояние больной значительно улучшилось, болевой синдром не рецидивировал, диспепсические явления купировались.

Пациентка была выписана под амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога, терапевта, кардиолога, эндокринолога.

Также у пациентки была диагносцированна Артериальная гипертония Ι ст. риск ΙΙ. Остеохондроз грудного отдела позвоночника. Смешанный зоб. ХСН Ι ф.кл. НК Ι

 *Литература*

*1. Заин Ул. Абидин, Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Клин. мед., 1999; 7: 39–42.*

*2. Нестеров Ю.И., Костин В.И., Раевская Л.Г. Тер. архив, 1996; 4: 53–4.*

3. *Калюжин В.В., Красовский С.В. Сиб. журн. гастроэн. и гепатологии, 1998; 6: 274–6.*

1. *Сторонова О.А., Трухманов А.С, Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. РЖГГК №1 2002 Стр 68-72*
2. *Алексеева О.П. РЖГГК №6 2002 стр 81-84.*
3. Castell DO, Johnston BT. Arch Fam Med 1996; 5: 221–7.
4. Freston JW, Malagelada JR, Petersen H, McCloy RF. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 577–86.
5. Howden CW, Freston JW. Gastroenterology Today 1996; 6: 1–4.
6. Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1527–31.