

Features of the changes of the mucous membrane in children with diseases of the upper gastrointestinal tract

Kireeva K.¹, Shirokova N.², Shabunina E.³, Kuznecova T.⁴, Fedulova Je.⁵

Особенности изменений слизистой оболочки у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта

Киреева К. В.¹, Широкова Н. Ю.², Шабунина Е. И.³, Кузнецова Т. А.⁴, Федулова Э. Н.⁵

¹Киреева Ксения Владиславовна / Kireeva Ksenija – аспирант;

²Широкова Наталья Юрьевна / Shirokova Natal'ja - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;

³Шабунина Евгения Ивановна / Shabunina Evgenija - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник;

⁴Кузнецова Татьяна Алексеевна / Kuznecova Tat'jana - кандидат биологических наук, научный сотрудник;

⁵Федулова Эльвира Николаевна / Fedulova Jel'vira - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель,

Институт педиатрии,

Министерство здравоохранения Российской Федерации,

Федеральное государственное бюджетное учреждение

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, г. Нижний Новгород

Аннотация: в исследовании приняло участие 100 детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Всем наблюдаемым проводили эзофагогастродуоденоскопию с прицельной щипцевой биопсией слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Пациенты были разделены на 2 группы: дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического гастродуоденита и только с хроническим гастродуоденитом. В ходе исследования установлено, что для больных хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ характерно появление тяжелей гладкомышечных клеток (ГМК) в основании расширенных желудочных ямочек слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка. Выявленные изменения сочетались с моторными нарушениями кардиального сфинктера, на фоне чего чаще были обнаружены эрозивные изменения в слизистой оболочке пищевода у данной группы детей.

Abstract: the study involved 100 children with chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum. All observed esophagogastroduodenoscopy was performed with the sighting schiptsevoy mucosal biopsy fundus, antrum, duodenal bulb and followed by histological examination of biopsy samples. Patients were divided into 2 groups: children with gastroesophageal reflux disease with chronic gastroduodenitis and only with chronic gastroduodenitis. The study found that for patients with chronic gastroduodenitis in combination with GERD is characterized by the appearance of bands of smooth muscle cells (SMC) in the bottom of the extended dimples gastric fundus mucosa and gastric antrum. The revealed changes combined with motor disorders of the cardiac sphincter, against which the erosive changes in the esophageal mucosa were detected more frequently in this group of children.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гладкомышечные клетки, муцины.

Keywords: chronic gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease, smooth muscle cells, mucins.

Введение

Болезни органов пищеварения у детей по распространенности по-прежнему остаются преобладающими среди соматической патологии [1-3]. Наиболее часто встречаются заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) [4, 6]: эзофагиты, гастриты, гастродуодениты, составляя по данным последней Всероссийской диспансеризации детей до 46-50 %. В последние годы особое внимание интернистов уделяется гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая все чаще встречается у взрослого и детского населения страны.

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь отличает хроническое рецидивирующее течение с определенными пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого [5].

Известно, что у детей преобладает сочетанное поражение ВОПТ – одновременное вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки (СО) пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При гастритах изменение слизистой оболочки пищевода определяется у 15 % пациентов, при

гастроуденитах – у 38,1 %. Изолированные эзофагиты в детском возрасте встречаются лишь в 1,5 % случаев [6].

В основе патогенеза рассматриваемых кислотозависимых заболеваний лежит дисбаланс факторов защиты и агрессии, с преобладанием последних, вследствие чего поражается слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). При рефлюкс-эзофагите изменение слизистой оболочки чаще дистального отдела пищевода обусловлено нарушениями регуляции, сопровождающимися снижением моторной активности пищевода, тонуса нижнего пищеводного сфинктера и возникновением антиперистальтических волн [7-8].

Имеется ряд работ, свидетельствующих о наличии тяжелых сочетанных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при ГЭРБ у взрослых пациентов. Исследования характера сочетанного поражения слизистой оболочки эзофагогастроуденальной зоны у детей с данной патологией встречаются лишь в единичных работах. В связи с этим дальнейшее изучение данных вопросов в педиатрии с использованием эндоскопических, морфологических методов исследования является актуальным для прогнозирования течения ГЭРБ и определения тактики лечения.

Цель исследования

Выявить особенности изменений слизистой оболочки гастроуденальной области у детей с хроническим гастроуденитом с наличием и отсутствием ГЭРБ.

Материал и методы исследования

На базе Института педиатрии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России проведено проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование. В исследовании приняли участие 100 человек в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозами «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и «Хронический гастроуденит, период обострения». Из них 67 мальчиков и 33 девочки. Наблюдаемые были разделены на 2 группы:

- 1 группа – дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне хронического гастроуденита (n=50).

- 2 группа – пациенты хроническим гастроуденитом (n=50).

Для верификации диагноза всем больным проводили тщательное клиническое исследование, эзофагогастроуденоскопию по общепринятой методике с применением аппаратов фирмы Olympus GIF P10, Q40, N180 (Япония), с прицельной щипцовой биопсией слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов. Материал, полученный при эндоскопическом исследовании, фиксировали в 10 % забуференном формалине (pH-7,2-7,4), подвергали стандартной гистологической обработке с получением парафиновых срезов, толщиной 5 мкм. Приготовленные микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа. Гладкомышечные клетки определяли с помощью антител к миозину («Novocastra»). Демаскировку антигена осуществляли в цитратном буфере (pH 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 30 минут. Для выявления экспрессии маркеров использовали систему визуализации Novo Link Polymer Detection System. В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Морфофункциональную оценку биоптатов СО желудка осуществляли согласно Сиднейской системы по шкале активности, а степень тяжести – по её Хьюстонской модификации. При анализе изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки использовали классификацию дуоденитов по Уайтхеду, где выделяются III степени тяжести дуоденита. Активность воспаления определяли по нахождению нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, а тяжесть – по клеточной плотности инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки. Подсчет клеточной плотности инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с вычислением абсолютного числа клеток на 1 мм² производили с помощью программного обеспечения NIS-Elements Basic Resear. Просмотр и фотографирование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse E400 с использованием камеры Nikon DS-Fi2. Сравнительный морфометрический анализ гастроуденальной СО имел место у 24 детей обеих групп, разделенных поровну.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.1 for Windows XP. Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Kolmogorov-Smirnov. Учитывая, что распределение значений результатов исследования во всех анализируемых группах отличалось от нормального, при дальнейшей статистической обработке применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения качественных показателей между группами использовали точный критерий Фишера, а количественных – Манна-Уитни. Уровень статистической значимости в исследовании принят равным p< 0,05. Параметры описательной статистики представлены медианой (Me), первой и третьей квартилями (Q25-Q75).

Результаты исследования и их обсуждение

Все дети наблюдались на стадии обострения хронического гастроуденита (ХГД), у половины из них выявлялся рефлюкс-эзофагит.

У больных хроническим гастродуоденитом, по данным эндоскопического исследования, в слизистой оболочке желудка и ДПК имелись признаки неспецифического воспаления в виде слабо и умеренно выраженного отека и гиперемии.

У пациентов 1-ой группы воспалительный процесс регистрировался еще и в СО нижней трети пищевода. Так, отечность 1 степени была установлена у 27 (54 %), а 2 степени – у 23 (46 %); гиперемия слизистой оболочки слабой степени выявлялась у 10 (20 %) детей, а умеренно выраженная – у 23 (46 %). Слизистая оболочка больных 2-ой группы была интактна.

Эритематозно-экссудативные изменения СО желудка и ДПК распределялись в обеих группах несколько неравномерно с тенденцией к более частым и выраженным проявлениям в 1-ой группе больных. У большинства детей в фундальном отделе желудка был выявлен умеренно выраженный воспалительный процесс, обнаруженный у 86 % в 1-ой группе и 74 % во 2-ой. В антральном отделе желудка экссудативные изменения СО слабой степени отмечались у 8 % и 26 %, а умеренной степени – у 92 % и 74 % ($p=0,03$) соответственно. Эритематозные изменения СО слабой степени составляли 10 % и 28 %, а умеренной – 90 % и 72 % ($p=0,04$) соответственно. В луковичном отделе двенадцатиперстной кишки отек СО 1 степени определялся у 4 % и 20 %, а 2 степени у 96 % и 80 % ($p=0,02$) соответственно. Гиперемия СО слабой степени имела место в 8 % случаев в 1-ой группе и 26 % во 2-ой группе, а 2 степени – у 92 % и 74 % ($p=0,03$) соответственно.

Эрозии СО ВОПТ встречались значительно чаще у детей 1-ой группы с преимущественной локализацией в нижней трети пищевода, составляя 46 % ($p=0,00001$). В фундальном отделе желудка эрозии имелись у 2 % больных 2-ой группы. В антральном отделе желудка они были выявлены у 10 % и 6 % наблюдаемых обеих групп, а в луковице ДПК – у 2 % в каждой группе. Следовательно, при сочетанном поражении пищевода, желудка и ДПК эрозивные изменения в этих зонах определялись в 58 %, а у детей с наличием эрозий только в гастродуоденальной зоне в 10 % случаев ($p=0,00001$).

При изучении моторной активности ВОПТ установлено, что у всех детей с ГЭРБ ($p=0,00001$) имела спонтанная регургитация желудочного содержимого в просвет пищевода, которая не встречалась у пациентов 2-ой группы. Важно заметить, что более чем у половины больных 1-ой группы (60 %) отмечалось сочетание гастроэзофагеального (ГЭР) и дуоденогастрального (ДГР) рефлюксов. У наблюдаемых 2-ой группы в 34 % случаев ($p=0,016$) выявлялся только дуоденогастральный рефлюкс. Недостаточность кардии в 1-ой группе составляла 64 % наблюдений (0,00001) и отсутствовала во 2-ой группе. Недостаточность привратника была выявлена в 52 % случаев в 1-ой группе и несколько реже во 2-ой – 30 % ($p=0,04$).

Таким образом, у детей с ГЭРБ на фоне хронического гастродуоденита, по данным эндоскопического исследования, отмечалось преобладание признаков неспецифического воспаления в виде выраженных экссудативно-эритематозных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом воспалительные изменения слизистой оболочки сочетались с двигательными нарушениями со стороны кардиального и пилорического сфинктеров у большинства больных, что выражалось в более частом эрозивном поражении слизистой оболочки пищевода.

При гистологическом исследовании у детей обеих групп в слизистой оболочке фундального, антрального отделов желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки констатировался воспалительный процесс разной степени выраженности и распространенности. Так, активность воспалительного процесса в СО фундального и антрального отделов желудка у большинства больных с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ была слабо (88 %) и умеренно выраженной (12 %). Минимальная степень (86 %) обсеменения хеликобактерами антрального отдела желудка отмечалась преимущественно у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом и в 14 % была представлена умеренной степенью. Максимальная степень обсеменения *Helicobacter pylori* наблюдалась у детей без наличия гастроэзофагеального рефлюкса.

На основе проведенного анализа установлено, что выраженность и глубина поражения СО фундального отдела желудка были приблизительно одинаковыми у пациентов обеих групп с преимущественно поверхностным характером альтерации: у 46 (92 %) детей 1-ой группы и 49 (98 %) 2-ой. Диффузный характер воспалительных изменений отмечался у единичных больных. Однако обращает на себя внимание частота (до 48 %) гиперплазии муцинообразующих клеток эпителия в слизистой оболочке тела желудка за счёт появления ШИК - позитивных гранул в glanduloцитах фундальных желез, что свидетельствует об изменении дифференцировки этих клеток с появлением участков мукоидизации и даже пилорической метаплазии.

В антральном отделе желудка у детей обеих групп поверхностный воспалительный процесс также превалировал над диффузным и выявлялся в 64 % и 86 % случаев ($p=0,02$) над 36 % и 14 % ($p=0,02$) соответственно, при этом диффузные изменения отмечались в 2 раза чаще у пациентов с рефлюкс-эзофагитом на фоне ХГД.

Клеточная плотность инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки фундального отдела желудка у наблюдаемых 1-ой группы была относительно невысокой, но превышала данный показатель детей 2-ой группы ($p=0,04$) и была представлена слабой степенью выраженности воспалительного процесса, в отличие от антрального отдела желудка, где отмечалась умеренная степень изменений с превышением значения клеточной плотности инфильтрата также у пациентов 1-ой группы ($p=0,03$) (табл. 1). Достоверные отличия показателей собственной пластинки фундального отдела были получены только в отношении эозинофильных гранулоцитов ($p=0,01$) (табл. 1).

При исследовании биоптатов антрального отдела желудка детей 1-ой группы поверхностно-ямочный эпителий обладал неравномерной высотой: на некоторых участках – с признаками гиперплазии, на других обнаруживалось его уплощение, в отличие от больных 2-ой группы, где наблюдалось равномерное снижение высоты эпителиоцитов поверхностно-ямочной зоны. При этом высота зоны внутриклеточной слизи у детей 1-ой группы была ниже и представлена окраской минимальной интенсивности по сравнению со 2-ой группой, где наблюдалась наибольшая зона внутриклеточной слизи с максимальной интенсивностью окраски. Подобное свидетельствует о сохранении стабильности в системе продукции и выработки желудочного муцина у пациентов только с хроническим гастродуоденитом. Необходимо отметить, что слабо интенсивная шик-позитивная окраска цитоплазмы эпителиоцитов, отмечаемая у больных 1-ой группы, указывает на незрелость продуцируемого ими муцина и ослабление защитной функции эпителия.

Ямочки антрального отдела желудка наблюдаемых детей 1-ой группы, хотя и сохраняли свою конфигурацию, имели резко расширенный свободный просвет по сравнению с больными 2-ой группы, у которых ямочный слой был представлен более глубокими, извитыми ямочками с содержанием в просвете слизи и клеток слущенного эпителия. Достоверной разницы в содержании эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов между данными группами выявлено не было ($p=0,22$; $p=0,09$) (табл. 1).

Морфометрический анализ собственной пластинки СО антрального отдела желудка детей обеих групп выявил наличие относительно невысокой клеточной плотности инфильтрата, в основном за счет содержания лимфоцитов с присутствием небольшого числа плазматических клеток и несколько повышенного числа эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов (табл. 1). Необходимо отметить, что у детей 2-ой группы показатели клеточной плотности инфильтрата были более низкими. Одновременно в слизистой оболочке выявлялись разрыхленность, отёк собственной пластинки, микроциркуляторные нарушения в виде наличия вазоктазий с набуханием ядер эндотелиоцитов, которые также в большей степени были представлены у пациентов 1-ой группы.

Общеизвестно, что в нормальной СО желудка (фундальный, антральный отдел) клетки гладкомышечной ткани выявляются крайне редко, а в ДПК их присутствие в строме ворсинок является необходимым для обеспечения нормальной гистоархитектоники тонкой кишки [9-10]. В нашем случае важным стал факт обнаружения у детей 1-ой группы в основании желудочных ямочек и желез фундального и антрального отделов желудка комплексов гладких мышечных клеток как в виде длинных одиночных тяжёлых, так и формирующих изолированные группы желёз и ямок в виде островков. При этом их выявление было сопряжено с наличием расширенных желудочных ямочек, которые были характерны для пациентов 1-ой группы с наличием ГЭР. Обнаружение у больных с ГЭРБ лейомиоцитов в слизистой оболочке желудка может способствовать возникновению или активации гладкомышечной ткани, вызывая дополнительный импульс в сокращении. Таким образом, можно предположить, что одним из факторов, способствующих формированию ГЭРБ у детей, возможно, является наличие лейомиоцитов в собственной пластинке СО фундального и антрального отделов желудка. Подобное мнение согласуется с данными М. F. Dixon с соавт. (1986).

При анализе полученного материала из слизистой оболочки луковицы ДПК выявлена преимущественно умеренная активность воспалительного процесса в обеих группах, с превышением ее у больных 1-ой группы (88 %), во 2-й группе она составила 68 % ($p=0,02$). В СО луковицы ДПК у больных первой группы диффузные воспалительные изменения преобладали над поверхностными в 86 % и 14 % случаев, в то время как во 2-ой группе они составили 70 % и 30 % ($p=0,02$) соответственно.

При изучении гистоархитектоники СО ДПК у детей 1-ой группы в 88 % случаев были выявлены значимые структурные изменения в виде укороченных ворсинок, наличия дистопии и гиперплазии бруннеровых желёз, в то время как СО детей 2-ой группы в 70 % сохраняла гистоархитектонику.

Количественные показатели бокаловидных экзокриноцитов у детей обеих групп практически не отличались между собой. Но при гистохимическом исследовании в 1-ой группе в 68 % наблюдений бокаловидные клетки имели смешанное окрашивание, а в 10 % наблюдений отмечалась их альцианофилия в отличие от пациентов 2-ой группы, где бокаловидные клетки имели 100 % шик-позитивную окраску. Вышеизложенное свидетельствует о нарушении муцинообразования и защитных свойств СО, наиболее выраженных у больных с сочетанной эзофагогастродуоденальной патологией.

С увеличением клеточной плотности у наблюдаемых 1-ой группы в слизистой оболочке ДПК ($p=0,01$) в составе инфильтрата отмечалось нарастание количества лимфоцитов и плазматических клеток,

возрастало содержание эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов ($p=0,013$; $p=0,02$), что отражало усиление активности и тяжести воспалительного процесса (табл. 1). Преимущественно у детей 1-ой группы даже при слабовыраженном воспалительном процессе определялись вазоэктазии, стаз - в каждом биоптате. Стенка сосудов была утолщена и разрыхлена, ядра эндотелиоцитов набухшие. В 22 % исследований у этих больных выявлялась тенденция к атрофическим изменениям слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в виде сужения крипального слоя, наличия крипт с расширенным просветом. Так, у пациентов 1-ой группы на ворсинку приходилось до 8,0 крипт, что было сниженным по сравнению со 2-ой группой, где на 1 ворсинку приходилось 11-12 крипт.

Таким образом, у детей с сочетанным поражением ВОПТ в слизистой оболочке желудка нарастали изменения структурной целостности ямочной зоны в виде появления ямок с резко расширенным просветом, сросшихся ямочек, а в СО ДПК – атрофические проявления в виде укорочения ворсинок, сужения зоны регенерации, дистопии бrunnerовых желёз. Все это создает предпосылки для стойких дисрегенераторных изменений гастродуоденальной СО с последующим вовлечением в патологический процесс СО пищевода.

Таблица 1. Некоторые морфометрические показатели слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у детей с ГЭРБ и ХГД (Ме; Q25; Q75)

Исследуемые отделы	Показатели	Группа 1	Группа 2	p
Фундальный отдел желудка	Количество клеток на 1 мм ²	7097 6325-8584	5846 5017-6678	$p^*=0,04$
	Эозинофильные гранулоцит на 1мм ²	97 82-109	42 34-51	$p^*=0,01$
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	31 21-39	29 19-34	$p=0,28$
Антральный отдел желудка	Количество клеток на 1 мм ²	10153 9657-11498	8824 7986-9454	$p^*=0,03$
	Эозинофильные гранулоциты на 1мм ²	189 136-213	178 129-198	$p=0,22$
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	97 54-109	78 47-89	$p=0,09$
Луковица ДПК	Количество клеток на 1 мм ²	11420 10356-12864	9812 8633-10854	$p^*=0,01$
	Эозинофильные гранулоциты на 1мм ²	296 241-328	199 147-236	$p^*=0,013$
	Нейтрофильные гранулоциты на 1 мм ²	94 82-101	62 54-71	$p^*=0,02$

Примечание: p^* - достоверность различий между группами больных ($p<0,05$).

Заключение

Для детей с сочетанной эзофагастродуоденальной патологией по данным эндоскопического исследования характерны более яркие экссудативно-эритематозные изменения слизистой оболочки нижнего отдела пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом у большинства больных выявлены моторные нарушения в работе кардиального сфинктера с последующим, более частым эрозивным поражением слизистой оболочки пищевода.

По данным морфологического исследования у пациентов с хроническим гастродуоденитом в сочетании с ГЭРБ, несмотря на отсутствие выраженности и активности воспалительной инфильтрации слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, отмечалось появление несвойственных для его гистоархитектоники структур в виде тяжёлых гладкомышечных клеток на фоне резко расширенных желудочных ямочек и сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, выявленные для детей особенности слизистой оболочки эзофагастродуоденальной зоны определяют характерную эндоскопическую и морфологическую картину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что может способствовать выявлению факторов, влияющих на формирование сочетанного поражения эзофагастродуоденальной зоны.

Литература

1. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – с. 736.
2. *Ивашкин В. Т., Рапопорт С. И.* Новый этап в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т. 16, № 1. - С. 4-7.
3. *Щербаков П. Л., Лобанов Ю. Ф.* Детская гастроэнтерология – настоящее и будущее // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. – № 1. – С. 3-8.
4. *Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М.* Оценка здоровья детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах. – М., 2004. – с. 168.
5. *Бельмер С. В., Приворотский В. Ф.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года // Лечащий врач. - 2013. - № 8. - С. 66–71.
6. *Щербаков П. Л.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. // Болезни органов пищеварения. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 42–47.
7. *Шептулин А. А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего // Клиническая медицина. – 2003. - № 6. – С. 4-8.
8. *Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е., Бельмер С. В. и др.* Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей (1-я, 2-я части) // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 70-74; № 2. – С. 52-56.
9. *Широкова Н. Ю., Кузнецова Т. А., Успенская И. Д., Жукова Е. А.* Роль лейомиоцитов в регенерации слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии // Педиатрия. - 2014. - № 6. – С. 48-53.
10. *Потехин П. П., Римарчук Г. В., Смотрина Е. В., Саралов С. Н., Видманова Т. А.* «Способ определения степени тяжести рефлюкс гастрита у детей» // Патент России № 2339313 от 21.06.2008.