

М.Ю. Степанян¹, Е.В. Комарова², Н.Н. Мурашкин², Е.И. Алексеева²¹ СМ-Клиника, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Признаки поражения пищевода у детей со склеродермией по данным манометрии: исследование серии случаев

Контактная информация:

Степанян Марина Юлиановна, врач-педиатр, гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника»

Адрес: 125130, Москва, ул. Приорова, д. 36, тел.: +7 (495) 480-85-60, e-mail: stepanianmarina@yandex.ru

Статья поступила: 21.10.2018 г., принята к печати: 28.12.2018 г.

Актуальность. В настоящее время склеродермия остается достаточно редким, в том числе среди детей, заболеванием. Тем не менее интерес исследователей к данной патологии возрастает, поскольку диагностика поражения пищевода при различных формах системного склероза достаточно проблематична, а результаты эндоскопического исследования не отображают полной картины функции пищевода. На современном этапе метод манометрии для определения функции пищевода, в том числе у детей со склеродермией, является ведущим в Европе, однако на территории Российской Федерации применяется только у взрослых. Правильная и своевременная оценка моторного состояния пищевода позволит не только расширить наши представления о патогенезе заболевания, но и определить эффективность начатой терапии и выработать практические рекомендации относительно тактики лечения уже на ранних этапах развития заболевания. **Цель исследования** — определить возможности манометрии для диагностики поражений пищевода при ювенильной склеродермии. **Методы.** В исследование включены 13 детей с ювенильной склеродермией, госпитализированных в отделения ревматологии и дерматологии в период с июня по август 2016 г. Всем пациентам с целью выявления функциональных нарушений пищевода выполнена манометрия высокого разрешения в сочетании с импедансометрией. **Результаты.** Снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода более чем в 30% «влажных» глотков обнаружено у 2 из 7 детей с ювенильной системной склеродермией и у 1 из 6 с ювенильной очаговой склеродермией. У всех пациентов выявлены перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст., а также непроведенная перистальтика, при которой перистальтическая волна не проходит всю длину пищевода; у 1/13 — одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. У всех детей выявлена положительная корреляция между системным вариантом заболевания и нарушением перистальтики ($p=0,021$). **Заключение.** Благодаря методу манометрии верифицируются моторные нарушения пищевода, что обеспечивает пациенту своевременную и соответствующую медицинскую помощь.

Ключевые слова: дети, ювенильная системная склеродермия, ювенильная очаговая склеродермия, манометрия, импедансометрия, пищевод, диагностика.

(Для цитирования: Степанян М.Ю., Комарова Е.В., Мурашкин Н.Н., Алексеева Е.И. Признаки поражения пищевода у детей со склеродермией по данным манометрии: исследование серии случаев. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (6): 464–469. doi: 10.15690/pf.v15i6.1985)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильная склеродермия — хроническое иммуноагрессивное заболевание с дебютом болезни до 16-летнего возраста. Проявляется характерным фиброзно-склеротическим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата с возможным вовлечением в процесс внутренних органов, развитием синдрома Рейно. В основе болезни лежит генерализованное поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и облитерирующего тромбангиита [1].

Ювенильную склеродермию подразделяют на ювенильную системную склеродермию (ЮССД) и ювенильную очаговую склеродермию (ЮОСД). При ЮССД наряду с изменениями кожи и опорно-двигательного аппарата имеет место поражение внутренних органов, главным образом, желудочно-кишечного тракта [2].

Ранее было показано, что пищевод при склеродермии поражается чаще других органов пищеварительного тракта: при I стадии заболевания поражение пищевода диагностируется в 68% случаев, при II — в 89%, при III — в 100% [3]. Типичным симптомом поражения пищевода является дисфагия: дети испытывают затруднения при проглатывании как твердой, так и жидкой пищи, при этом вынуждены запивать твердую пищу большим количеством жидкости. Также пациентов беспокоят изжога и боли в эпигастриальной области, усиливающиеся в горизонтальном положении; боль часто иррадирует за грудину и сопровождается кислой отрыжкой. Клиническая картина поражения пищевода бывает более скудной, чем морфологические изменения в нем, что объясняется медленным развитием патологического процесса в пищеводе и адаптацией

больных к данному состоянию [3]. Эндоскопически диагностируют различные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — от рефлюкс-эзофагита до пищевода Барретта. Эрозии и язвы пищевода как следствие гастроэзофагеального рефлюкса обнаруживаются у 30% больных ЮССД [4].

Для распознавания ранних стадий поражения пищевода при ювенильной склеродермии применяется пищеводная маноимпедансометрия. На сегодняшний день в мире используется новейшая высокоразрешающая технология маноимпедансометрии давления и сопротивления пищевода, что позволяет выявить функциональные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Манометрические признаки дисфункции пищевода выявляют примерно у 80% пациентов с ЮССД [5]. Лежащий в основе заболевания процесс фиброобразования и облитерации сосудов ведет к поражению стенки пищевода и ее иннервации, а в последующем — к гастроэзофагеальному рефлюксу [6]. Атрофия мышц в теле пищевода приводит к ослаблению сокращений вплоть до утраты перистальтики, снижая клиренс пищевода [7]. Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера при склеродермии обычно снижается умеренно [5]. Если перистальтика сохранена, перистальтические волны имеют низкую амплитуду (<30 мм рт.ст.). Гипотония пищевода наблюдается в 75–90% случаев. У отдельных больных развивается стриктура пищевода — сужение просвета нижней его трети, обнаруживаемое при маноимпедансометрии, что требует хирургического лечения [5].

Указанные выше признаки неспецифичны для склеродермии. Подобные отклонения моторики могут быть выявлены у пациентов с другими системными заболеваниями

ми, для их описания предложен термин «неэффективная моторика пищевода» [8]. Манометрическим критерием неэффективной моторики пищевода является снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода по крайней мере в 30% «влажных» глотков в любой комбинации следующих отклонений [8]: перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст.; одновременные сокращения с амплитудой <30 мм рт.ст.; неудавшаяся (непроведенная) перистальтика, при которой перистальтическая волна не преодолевает всю длину пищевода, и/или отсутствие перистальтики.

Маноимпедансометрия является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики ЮССД от ЮОСД. Однако в России исследование возможностей этого метода ранее не проводилось.

Цель исследования — определить возможности маноимпедансометрии для ранней диагностики пораженного пищевода при ювенильной склеродермии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное исследование включали детей, госпитализированных в ревматологическое и дерматологическое отделения ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей) в период с июня по август 2016 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте от 7 до 15 лет с ЮССД и ЮОСД вне зависимости от стадии болезни;

Marina Ju. Stepanyan¹, Elena V. Komarova², Nikolay N. Murashkin², Ekaterina I. Alexeeva²

¹ SM-Clinic, Moscow, Russian Federation

² Federal State Autonomous Institution 'National Medical Research Centre for Children's Health', Moscow, Russian Federation

Symptoms of Oesophageal Affection in Children With Scleroderma According to Mano-Impedancemetry: A Case Series

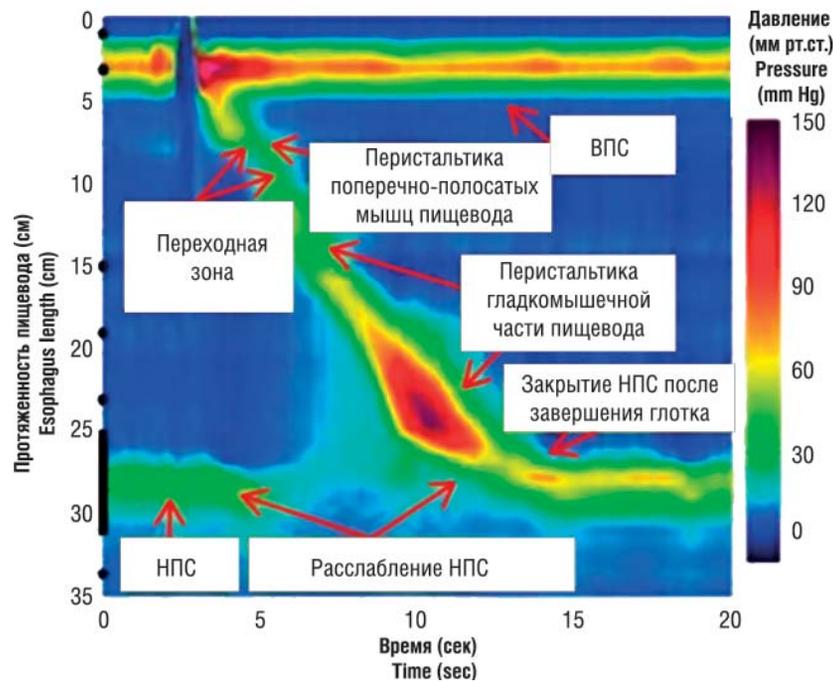
Background. Currently, scleroderma is a rather rare disease, including among children. Despite the growing interest of investigators in this pathology, the problem of diagnosing oesophageal affection in various forms of systemic sclerosis remains under-investigated since endoscopic data does not provide a complete picture of the oesophageal function. Currently, mano-impedancemetry (MIP) is the leading method in Europe for determining the oesophageal function, including in children with scleroderma; in the Russian Federation, it is used only in adults. Proper and timely evaluation of the oesophageal motility state will allow not only to expand our understanding of the disease pathogenesis but also to determine the efficacy of the initiated therapy and to give practice suggestions in terms of treatment tactics in the early stages of the disease. **Our aim was** to determine the possibilities of mano-impedancemetry for diagnosing oesophageal affection in juvenile scleroderma. **Patients and Methods.** The study included children with juvenile scleroderma taken to the department of rheumatology and dermatology from June to August 2016. To identify oesophageal function disorders, all patients underwent high-resolution manometry in combination with impedancemetry. **Results.** A decrease in the distal oesophageal contraction amplitude in more than 30% of “wet” swallows was found in 2 of 7 children with juvenile systemic scleroderma and in one of 6 children with juvenile focal scleroderma. All 13 patients had peristaltic waves in the distal oesophagus with an amplitude of <30 mm Hg. They had interrupted peristalsis, in which the peristaltic wave did not go through the entire length of the oesophagus; one of these patients showed a simultaneous contraction with an amplitude of <30 mm Hg. All children (n=13) showed a positive correlation (r= 0.021) between the systemic disease and impaired motility (p=0.021). **Conclusion.** Despite the clinical and laboratory methods for diagnosing scleroderma, the data of oesophageal mano-impedancemetry is an important criterion, primarily for the differential diagnosis of systemic and focal scleroderma, and assists in the early initiation of therapy for oesophageal motility disorders.

Key words: children, juvenile systemic scleroderma, juvenile focal scleroderma, manometry, impedancemetry, oesophagus, early diagnosis.

(For citation: Stepanyan Marina Ju., Komarova Elena V., Murashkin Nikolay N., Alexeeva Ekaterina I. Symptoms of Oesophageal Affection in Children With Scleroderma According to Mano-Impedancemetry: A Case Series. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (6): 464–469. doi: 10.15690/pf.v15i6.1985)

Рис. 1. Манометрия высокого разрешения: норма

Fig. 1. High-resolution manometry. Norm



Примечание. ВПС — верхний пищеводный сфинктер, НПС — нижний пищеводный сфинктер.

Note. UES — upper esophageal sphincter, LES — lower esophageal sphincter.

- подписанное родителями и детьми старше 15 лет информированное согласие на проведение манометрии высокого разрешения в сочетании с импедансометрией.

Критерии не включения:

- неспособность ребенка коммуницировать с исследователем;
- любые неврологические и психические заболевания;
- эмоциональная лабильность при контакте с врачом;
- наличие травм носа в анамнезе;
- тяжелое соматическое состояние;
- противопоказания для инвазивного зондового обследования.

Эзофагогастроуденоскопия

Всем детям, включенным в исследование, проводили эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС). Оценивали степень дилатации пищевода, состояние его слизистой оболочки, наличие дополнительных образований в просвете пищевода, недостаточность и/или пролапс кардии, расположение зубчатой линии.

Маноимпедансометрия

За 12 ч до проведения маноимпедансометрии детям рекомендовали не принимать пищу, за 3–4 ч — ограничить прием жидкости. Перед каждым исследованием проводили сухую и влажную калибровку катетера. Затем катетер вводили трансназально в положении пациента сидя. Перед введением при необходимости полость носа орошали сосудосуживающими каплями, а наконечник обрабатывали гелем с лидокаином. Анестезия глотки не проводилась (не рекомендуется, так как затрудняет введение зонда вследствие подавления глоточного и кашлевого рефлексов, а заглатывание лекарства изменяет моторику верхних отделов пищевода). Зонд вводился до уровня ниже нижнего пищеводного сфинктера, для того, чтобы система смогла определить базовую линию желудка, а затем подтягивался чуть выше, так чтобы

самый дистальный датчик располагался на уровне нижнего пищеводного сфинктера. После выставления всех параметров (жалобы, анамнез, вес, рост, данные ЭГДС, принимаемые препараты) ребенка просили задерживать глотки для определения шкалы покоя. Затем проводилась серия «влажных» глотков физиологического раствора (10 глотков по 5 мл каждый). В ходе процедуры пациента просили воздержаться от глотков слюны («сухих» глотков), разговоров, покашливания. Затем проводилась имитация процесса приема пищи: пациенту предлагали съесть 10 ложек по 5 г специального желе. Далее шкала покоя определялась повторно, и катетер извлекался при условии дальнейшей температурной компенсации (катетер оставался на воздухе в течение 10 сек).

При проведении исследования в покое и при употреблении жидкости и пищи в виде желе оценивались следующие параметры: общая скорость прохождения воды по пищеводу, продолжительность нахождения единицы жидкости на определенном участке пищевода, амплитуда перистальтической волны, наличие заброса жидкости и химуса в пищевод, количественные показатели совокупной перистальтической активности, давление в сфинктерах пищевода, тонус стенки органа. С помощью многоцветного объемного изображения визуализировали продвижение перистальтической волны по пищеводу (рис. 1).

Статистический анализ

Расчет размера выборки предварительно не проводился. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, v. 21; описание количественных показателей — с указанием минимальных и максимальных значений, среднего арифметического и стандартного отклонения. Для выявления зависимости между показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались различия и связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Согласно критериям включения, в исследовании приняли участие 13 пациентов: 7 детей с ЮССД и 6 с ЮОСД. Протокол исследования выполнен в полном объеме у всех 13 пациентов.

Иммуносупрессивную терапию на момент проведения манометрии получали 6/7 (85,7%) детей с ЮССД и 2/6 (33,3%) с ЮОСД. Жалобы на боль в животе, изжогу, отрыжку, тошноту предъявляли 10 из 13 детей со склеродермией, ощущение комка в горле — 12/13.

Основные результаты исследования

По данным ЭГДС изменения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта с признаками воспаления пищевода выявлены у 12/13 (92,3%) больных: у всех пациентов с ЮССД (7/7; 100%) и у 5/6 (83,3%) с ЮОСД. Нарушения моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта в виде недостаточности кардии отмечены у 11/13 (84,6%): у 6/7 (85,7%) пациентов с ЮССД и 5/6 (83,3%) с ЮОСД.

Полученные данные манометрии продемонстрировали снижение амплитуды сокращений в дистальном отделе пищевода более чем на 30% «влажных» глотков у 3/13 (23,1%) детей. У данных пациентов выявлены перистальтические волны в дистальном отделе пищевода амплитудой <30 мм рт.ст.; отмечалась непроведенная перистальтика, при которой перистальтическая волна не преодолевала всю длину пищевода (рис. 2), а у одного из этих пациентов выявлено одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. Чрезмерное расслабление нижнего пищеводного сфинктера выявлено также в 3 случаях из 13 (у 1 пациента с ЮССД и у 2 с ЮОСД). Еще у 2 пациентов с ЮССД впервые была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. При этом у 6/7 (85,7%) детей группы ЮССД выявлен рефлюкс жидкости, у 5 (71,4%) — рефлюкс твердой пищи (желе), у 2 (28,6%) — газовый рефлюкс; в группе ЮОСД — у 5 (83,3%), 4 (66,7%) и 2 (33,3%) соответственно. Повышенное давление в верхнем пищеводном сфинктере наблюдалось у 3 пациентов с ЮССД и 1 пациента с ЮОСД, нарушение перистальтики — у 4 и 2, неполный жидкостный транзит болюса — у 5 и 4, неполный транзит болюса имитации твердой пищи — у 4 и 2 детей соответственно.

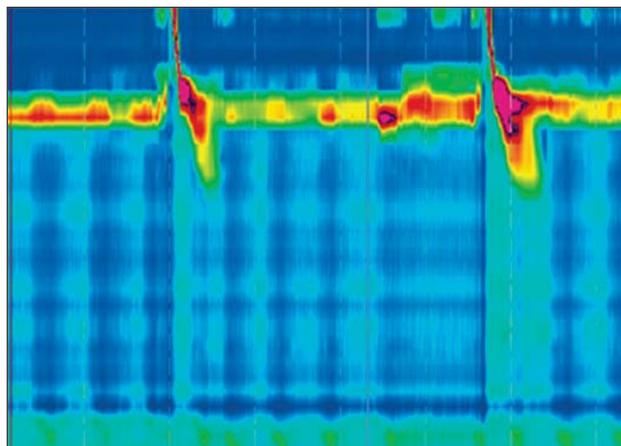
ОБСУЖДЕНИЕ

По данным манометрии грубые функциональные нарушения пищевода были выявлены у 2/7 (28,6%) пациентов с системной склеродермией. Учитывая данные анамнеза, можно предположить, что дети, находящиеся на длительном гормональном и/или иммуносупрессивном лечении и имеющие небольшую давность заболевания, реже имеют поражение пищевода. Однако, анализируя данные, была выявлена неэффективная моторика пищевода у 1/6 (16,7%) ребенка с очаговой склеродермией. Давность заболевания данного случая составляла 1 год, в течение которого по месту жительства пациенту назначалась иммуносупрессивная терапия без положительного эффекта, в связи с чем ребенок был направлен в НИИЦ здоровья детей с целью обследования и коррекции терапии. Именно такие дети нуждаются в более ранней диагностике заболевания.

Проанализировав полученные результаты, можно судить о недостаточном обследовании детей с диагнозом склеродермии. По данным эндоскопического обследования невозможно судить о поражении пищевода и вовлечении его в системный процесс, так как при этом не

Рис. 2. Манометрия пищевода у пациента с диагностированной склеродермией

Fig. 2. Oesophageal manometry in a patient with diagnosed scleroderma: interrupted peristaltic wave, lack of pressure in the LES



Примечание. Визуализируются непроведенная перистальтическая волна, отсутствие давления в нижнем пищеводном сфинктере.

Note. Interrupted peristaltic wave and lack of pressure in the lower oesophageal sphincter are visualized

оцениваются ни количественные, ни качественные показатели совокупной перистальтической активности, ни давление в нижнем сфинктере пищевода, ни тонус стенки органа, а полученные данные свидетельствуют лишь об осложнениях в результате нарушенной моторики — воспалении слизистой оболочки пищевода, развитии эрозивного процесса, а по причине схожести между собой системных и очаговых форм невозможно судить о форме ювенильной склеродермии. Таким образом, данные ЭГДС не могут служить критерием диагностики наличия или отсутствия функциональных нарушений пищевода при склеродермии: данное исследование дает представление лишь об анатомическом поражении слизистой оболочки.

Единственный статистически значимый предвестник системного процесса при склеродермии, по нашим данным, является перистальтика пищевода: у всех детей с системной формой заболевания отмечалось нарушение перистальтической активности пищевода, что крайне редко встречается в практике эндоскописта. С другой стороны, в нашем манометрическом исследовании у некоторых детей с установленным диагнозом ювенильной и очаговой системной склеродермии выявлены повышенное количество переданных волн перистальтики (>30%), одновременное сокращение с амплитудой <30 мм рт.ст. и сниженная амплитуда дистальных волн перистальтики <30 мм рт.ст. в >30% глотаний, что означало неэффективную моторику пищевода и требовало коррекции терапии. Дети с ЮССД, не имеющие дисфункции пищевода, долгое время получали иммуносупрессоры и находились в ремиссии заболевания. Именно поэтому так важно оценивать функциональное состояние пищевода у детей в динамике.

По результатам большинства исследований установлено, что нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении выявляются у 90% детей с ювенильной системной склеродермией [9]. У больных ювенильной ограниченной склеродермией эта проблема практически не изучалась. Однако данный вопрос имеет принципиальное значение для уточнения собственно возможности вовлечения желудочно-кишечного тракта

в склеродермический процесс при ЮОСД, а также для изучения специфичности и дифференцирования выявленных изменений с признаками поражения органов пищеварения у больных ЮОСД. Тем не менее, до сих пор не сложилось единого представления о сроках возникновения, частоте, характере и распространенности изменений, выявляемых в органах пищеварения; отсутствует общая точка зрения на саму сущность патологического процесса в желудочно-кишечном тракте при склеродермии [9].

В патологический процесс могут вовлекаться все отделы пищеварительного тракта, но чаще в силу анатомических особенностей поражается именно пищевод [10]. Изменения затрагивают в основном мышечный слой, где фиброзно измененная соединительная ткань разрастается между мышечными пучками с последующей дегенерацией и атрофией гладких мышц, иногда с полным их замещением. Ведущим патогенетическим механизмом поражения пищевода при этом заболевании является снижение его двигательной функции. На ранних стадиях это обусловлено вазомоторными расстройствами, в дальнейшем — атрофией мышц [11].

Большинство исследований, посвященных изучению желудочно-кишечного тракта у больных склеродермией, носят главным образом описательный характер без сопоставления эндоскопических и манометрических данных. Однако, в нашем исследовании наглядно представлено, что только эндоскопического метода обследования для выявления патологии пищевода не достаточно, так как эзофагогастродуоденоскопия не дает полного представления о его моторике.

Благодаря одновременной оценке внутрипросветного давления и координации прессорной активности мускулатуры пищевода появилась возможность по-новому взглянуть на проблему измененной моторики пищевода при склеродермии, в частности оценить сократительную функцию всех отделов пищевода, выявить нарушения эзофагогастральной координации, выявить рефлюкс, провести дифференциальную диагностику типа рефлюкса [12]. Наиболее надежным методом изучения двигательной функции пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера является манометрия с использованием функциональных проб, позволяющая изучить моторику пищевода и его клиренс путем определения показателей сократительной способности стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. В настоящее время показатели сокращения оцениваются не только во время приема жидкости, но и во время имитации приема твердой пищи [13]. При оптимальном использовании физических принципов и соблюдении признанных характеристик оборудования импедансоманометрическое исследование обеспечивает точное описание сокращений пищевода при ювенильной склеродермии, что

в дальнейшем позволит более быстро и точно назначить пациенту соответствующую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с ювенильной склеродермией целесообразно обследование желудочно-кишечного тракта в целях выявления скрытой висцеральной патологии. Метод ЭГДС сохраняет свою актуальность для выявления изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при склеродермии, но не дает информации о функциональном состоянии пищевода. Таким методом в настоящее время является манометрия высокой разрешающей способности в сочетании с импедансометрией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е.И. Алексеева — получение грантов на проведение исследований от компаний Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

CONFLICT OF INTEREST

Marina Ju. Stepanyan, Ekaterina I. Alexeeva, Elena V. Komarova confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

Ekaterina I. Alexeeva — receiving research grants from Pfizer, Roche, Centocor, Novartis.

Nikolay N. Murashkin — receiving research funding from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly. Receiving fees for scientific advice from Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

ORCID

М.Ю. Степанян

<http://orcid.org/0000-0002-5334-2165>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Е.И. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-3874-472>

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология: национальное руководство. / Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С. 447–467. [Guseva NG. Sistemnaya sklerodermiya. In: *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Nasonov EL, Nasonova VA. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. pp. 447–467. (In Russ).]
2. Zulian F. Systemic sclerosis and localized scleroderma in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):239–255; ix. doi: 10.1016/j.rdc.2007.11.004.
3. Довжанский С.П. Склеродермия. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 1979. — 197 с. [Dovzhanskij SP. *Sklerodermiya*. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta; 1979. 197 p. (In Russ).]

4. Детская ревматология. Ревматические болезни у детей. Клинические рекомендации для педиатров. / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России; 2016. — 144 с. [Detskaya revmatologiya. *Revmaticheskie bolezni u detej*. Klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Ed by Baranov AA, Alexeeva EI. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. 144 p. (In Russ).]
5. Bassotti G, Battaglia E, Debernardi V, et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2252–2259. doi: 10.1002/1529-0131(199712)40:12<2252::AID-ART21>3.0.CO;2-W.

6. Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):763–771.
7. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, et al. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(6):870–876.
8. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(3):230–236.
9. Беляева Л.М. *Детская кардиология и ревматология.* Практическое руководство. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2011. — 584 с. [Belyaeva LM. *Detskaya kardiologiya i revmatologiya.* Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 584 p. (In Russ).]
10. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология:* учебник. 4-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 496 с. [Litvitskij PF. *Patofiziologiya.* Uchebnik. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 496 p. (In Russ).]
11. Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. *Современные представления о гастроэзофагеальном рефлюксе у детей. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей.* В кн.: *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей.* — М.; 1999. — С. 48–57. [Khavkin AI, Privorotskij VF. *Sovremennye predstavleniya o gastroezofageal'nom refluksе u detej. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' u detej.* In: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej.* Moscow; 1999. pp. 48–57. (In Russ).]
12. Кашкина Е.И. *Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (электронный ресурс) // Функциональная гастроэнтерология.* [Kashkina EI. *Diagnostika i lechenie gastroezofageal'noj refluksnoj boleznj (Elektronnyi resurs). Funktsional'naya gastroenterologiya.* (In Russ).] Доступно по: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2257>. Ссылка активна на 16.11.2018.
13. Сторонова О.А., Трухманов А.С. *Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования.* / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Медпрактика-М; 2011. — 36 с. [Storonova OA, Trukhmanov AS. *Metodika izucheniya dvigatel'noj funktsii pishchevoda. Posobie dlya poslediplomnogo obrazovaniya.* Ed by Ivashkin VT. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 36 p. (In Russ).]