

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

В. Р. Марковнин^{1*}, кандидат медицинских наук,

А. В. Завьялова¹, кандидат медицинских наук,

О. И. Вотякова¹, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

РЕЗЮМЕ Рассмотрены современные представления о механизмах сочетания бронхиальной астмы (БА) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей. Дано подробное описание взаимного патогенетического влияния этих патологий, систематизирован мировой опыт их диагностики и лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, диагностика, лечение, дети.

* Ответственный за переписку (corresponding author): markovnin@isma.ivanovo.ru

Одной из причин затруднений при достижении контроля над симптомами БА является наличие сопутствующей патологии. Наиболее часто встречающейся внелегочной висцеральной патологией, вносящей существенный вклад в формирование ситуации взаимоотношения, является поражение пищеварительной системы [2]. По данным разных авторов, распространенность заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) при БА у детей колеблется от 41,2 до 87,5% [5]. При этом в большинстве случаев сопутствующая гастроэнтерологическая патология носит малосимптомный, стертый характер, а на первый план выступают более видимые проявления БА, маскируя патологию желудочно-кишечного тракта. Высокая частота ассоциации БА и заболеваний гастродуоденальной зоны является основанием для подробного изучения данной проблемы.

При наличии различных критериев верификации диагноза ГЭРБ, а также широкого распространения бессимптомных форм заболевания наиболее вероятно высокая вариабельность частоты встречаемости как самой этой патологии (от 20 до 30%) [6], так и ее сочетания с БА (от 25 до 80%) [26]. Несмотря на большой разброс показателей, очевиден тот факт, что распространенность ГЭРБ среди пациентов с БА существенно выше, чем в среднем в популяции.

Данные литературы и результаты собственных исследований подтверждают, что около 50% детей с БА имеют поражение ВОПТ, включая патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [3, 17, 34]. При этом в детском возрасте более характерно наличие экстраэзофагеальных симптомов и атипичное течение ГЭРБ, что усложняет постановку диагноза заболевания. Имеющаяся при рецидивирующих бронхитах, хронических заболеваниях легких (ХЗЛ) и БА

гиперреактивность дыхательных путей является одним из патогенетических механизмов персистирующего течения воспалительных изменений в бронхах и повышенной кашлевой готовности [4]. Этому же способствует и развитие эндотелиальной дисфункции, которая поддерживает воспалительные процессы в легких, повышая бронхиальное сопротивление посредством продукции провоспалительных и бронхоконстрикторных медиаторов [4]. Известно, что тяжелые осложнения ГЭРБ, такие как метаплазия пищеводного эпителия (барреттовская трансформация), обычно встречаются у взрослых, однако появление первых признаков заболевания в детском возрасте обеспечивает длительность экспозиции желудочного сока на слизистой пищевода и вносит существенный вклад в риск развития осложнений у пациентов старшего возраста.

Для лучшего понимания описываемой проблемы следует остановиться на возможных механизмах взаимного влияния указанных заболеваний. Слово «возможных» использовано нами не случайно, поскольку, несмотря на несколько десятилетий исследований, точка в этом вопросе до сих пор еще не поставлена.

Учитывая анатомическую близость дыхательных путей и ВОПТ, достаточно очевидными становятся патогенетические механизмы, объясняющие влияние ГЭРБ на развитие патологии легких. По итогам проведенных исследований определены два основных механизма, позволяющих патологии ВОПТ воздействовать на дыхательные пути.

Приступы удушья, связанные с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал W. Osler в 1892 г. Позже в экспериментах на животных было продемонстрировано как непосредственное повреждение эндотелия дыхательных путей хлорной кислотой

[24], так и цитохимически опосредованное воспаление, реализующееся через повышенное выделение тахикининов [32], в частности вещества Р, нервными окончаниями трахеи и бронхов [19].

В ходе наблюдения за пациентами с сочетанной патологией установлено, что горизонтальное положение тела и прием пищи ассоциированы с учащением и утяжелением симптомов астмы [10], а антисекреторная терапия ГЭРБ оказывает наибольший эффект при наличии ночных приступов БА [20, 21].

Относительно недавно появилась возможность определять наличие пепсина в слизи, полученной из дыхательных путей. Поскольку секретируется этот фермент исключительно клетками желудка, а для его активации необходима кислая среда, то обнаружение его в смывах с эпителия бронхиального дерева однозначно доказывает факт аспирации, что и было показано С. Ward et al. [38].

Кроме анатомической близости, имеется общность иннервации дыхательных путей и ВОПТ, поэтому гипотеза об опосредованном влиянии заброса желудочного содержимого в пищевод была также тщательно изучена в ходе экспериментальных и клинических исследований. Контролируемая инстилляцией кислоты в пищевод лабораторных животных приводила к повышению легочного сопротивления [13, 40]. L. E. Mansfield et al. в аналогичном опыте продемонстрировали исчезновение симптомов бронхоконстрикции после ваготомии [25]. В другом исследовании в аналогичных условиях эксперимента было показано увеличение продукции тахикининов в дыхательных путях. Имеются сведения о том, что регулярное раздражение пищевода кислым содержимым желудка у пациентов с БА и ГЭРБ может потенцировать склонность к бронхоспазму. Так, D. Vincent et al. продемонстрировали наличие корреляции между выраженностью ГЭРБ и дозой метахолина, вызывающей бронхоспазм [37]. R. N. Patterson et al. выявили взаимосвязь уровня тахикининов и длительности экспозиции кислоты в дистальных отделах пищевода [30].

Обратная ситуация, когда патология легких провоцирует развитие заболевания ВОПТ, выглядит менее очевидной. Однако имеются данные о том, что нарастание тяжести дыхательных симптомов приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, способствует прогрессированию ГЭРБ [7, 16, 33] и даже провоцирует развитие данной патологии у изначально здорового в этом плане пациента, что заставляет искать объяснение этим феноменам.

В ходе наблюдений и экспериментов удалось установить ряд механизмов влияния БА и других ХЗЛ на развитие ГЭРБ.

Точная координация дыхания и глотательного рефлекса чрезвычайно важна для функционального раз-

деления дыхательных путей и пищеварительного тракта и обеспечивает защиту от аспирации и инфицирования дыхательной системы. Однако в целом ряде исследований показано, что у пациентов с ХЗЛ взаимная координация процессов дыхания и глотания нарушена. Зачастую больные склонны совершать сглатывание во время вдоха или вдыхать сразу после глотания [18, 28, 29, 35]. Это связано как с доминированием потребности в дыхании над глотанием, так и с избыточным падением давления в подглоточном пространстве при одышке, что приводит к нарушениям в ходе глотания и повышению риска аспирации.

Негативное влияние на ВОПТ, реализующееся в виде ГЭР и эзофагита, связано также с изменением внутригрудного давления. Гипоксия и необходимость гипервентиляции для обеспечения достаточного минутного объема дыхания при ХЗЛ приводят к избыточной нагрузке на дыхательную мускулатуру и существенно снижают уровень внутригрудного давления, повышая внутрибрюшное, что меняет градиент между грудной клеткой и брюшной полостью. Это приводит к снижению давления нижнего пищеводного сфинктера и создает условия для появления ГЭР [31, 36]. Особенно часто такая ситуация возникает при обструктивных нарушениях легких, в том числе при БА [15].

Известно, что пациенты с БА, которые длительно получают противоастматическую терапию, с течением времени приобретают симптомы ГЭРБ. Пероральные теофиллины и симпатомиметики снижают тонус верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, увеличивая при этом риск развития ГЭРБ, которая в свою очередь является триггером бронхоспазма. Отмечено, что кортикостероиды также могут негативно влиять на тонус нижнего пищеводного сфинктера. Даже при применении ингаляционных глюкокортикостероидов без использования спейсера 80% ингалируемой дозы попадает в желудок, что усугубляет имеющуюся патологию пищевода [9, 12]. J. P. Lazenby et al. показали, что терапия кортикостероидами ассоциирована с увеличением времени контакта эпителия пищевода с кислотой желудка на всем его протяжении [22]. В плацебоконтролируемом эксперименте было показано увеличение частоты симптомов ГЭР у пациентов, получавших теофиллины [12]. Таким образом, формируется порочный круг: медикаменты, предписанные для терапии БА, усиливают ГЭР, что приводит к утяжелению БА и увеличению доз лекарств.

Гистологические изменения, обнаруженные в слизистой оболочке кишечника у больных БА без явных клинических признаков заболевания желудочно-кишечного тракта, сходны с таковыми в слизистой оболочке бронхов. Следует упомянуть о наличии филогенетически обусловленного морфологического сходства между бронхиальным и кишечным эпителием, происходящим из первичной кишки. Не вызывает

сомнений наличие связи между воспалительными процессами в слизистой оболочке бронхов и желудочно-кишечного тракта. Различные аллергены, попадая в кишечник и имея своей мишенью (так же, как и в бронхах) эпителий, могут вызывать аллергическое воспаление в эпителиальных тканях пищеварительной системы. Последнее у лиц с наследственной предрасположенностью к язвенной болезни или гастриту, в особенности при наличии *Helicobacter pylori*, может приводить к клинической манифестации патологии желудочно-кишечного тракта [1].

В качестве примера этиологически и патофизиологически обусловленного сочетания патологий можно привести состояние, известное как эозинофильный эзофагит. Как и при атопической БА, в его основе лежит T_2 -хэлпер-ассоциированное нарушение иммунитета и гиперпродукция IgE в ответ на контакт с аллергеном. При этом, учитывая вышеописанные механизмы, заболевания взаимно отягощают течение друг друга [11].

Разобравшись в современных представлениях о патогенезе сочетанной патологии, следует остановиться на актуальных подходах к постановке диагноза БА и ГЭРБ, которая в России происходит по утвержденным клиническим рекомендациям и включает кроме сбора анамнеза и общеклинического обследования использование ряда лабораторных и инструментальных методов [42, 43]. В рекомендациях по ведению пациентов с ГЭРБ БА упоминается в числе экстраэзофагеальных проявлений, подлежащих диагностике и лечению, а в рекомендациях по БА (как для детей, так и для взрослых [44]) ГЭРБ упоминается в разделах, посвященных дифференциальной диагностике.

Сравним этот подход с принятым в международной практике. В качестве примера можно привести американские рекомендации «Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma» [46], где прямо указано на необходимость обследовать на наличие ГЭРБ пациентов с плохим контролем БА и преобладанием ночных приступов. Отчет Global Initiative for Asthma (GINA) за 2018 год предлагает рассматривать ГЭРБ как возможную причину возникновения сухого кашля у пациентов с БА. При этом не предусмотрено рутинного инструментального обследования пациентов с плохим контролем астмы на предмет наличия ГЭР. Допускается назначение эмпирической антисекреторной или антирефлюксной терапии при имеющихся клинических симптомах ГЭР. Инструментальные исследования показаны в случае неэффективности назначенных медикаментов [47].

Следовательно, мировое врачебное сообщество единодушно во мнении о возможном сочетании БА и ГЭРБ у пациента, но отечественные клинические рекомендации по ведению лиц с БА не предполагают

прямого назначения специфических препаратов, направленных на облегчение симптомов ГЭРБ.

К сожалению, несмотря на накопленный большой объем научных данных о взаимном влиянии БА и ГЭРБ, раскрытых механизмах патогенеза, приходится констатировать, что единых эффективных подходов к лечению пациентов с сочетанной патологией до сих пор не сложилось. Согласно первоначальным представлениям о ведущей роли кислоты желудочного сока в развитии бронхиальной обструкции и повышении реактивности бронхов, а также успехах применения антисекреторных препаратов в лечении ГЭРБ, очевидным оказалось применение медикаментов этой группы и при сочетании патологий. Однако серия проведенных исследований не подтвердила эффективность этой стратегии. M. R. Littner et al. (2005) установили, что применение 30 мг лансопризола в течение 24 недель не уменьшает симптомы астмы и не улучшает функцию легких у взрослых пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА и симптомами ГЭРБ [23]. T. O. Kiljander et al. (2006, 2010) провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по применению препаратов из группы ингибиторов протонной помпы, которые также показали весьма ограниченную эффективность и то только при наличии ночных приступов БА. Улучшение проходимости дыхательных путей признано клинически не значимым [20, 21]. Аналогичные результаты были продемонстрированы по итогам крупного исследования детей с БА, проведенного Центром исследования астмы Американской пульмонологической ассоциации [39]. Мета-анализ исследований, опубликованный в 2011 году и посвященный применению ингибиторов протонной помпы, вынес вердикт о крайне незначительной эффективности этой группы препаратов в отношении симптомов БА при ее сочетании с ГЭРБ [8] и об отсутствии необходимости их рутинного применения. В то же время имеются обнадеживающие публикации о применимости антирефлюксных препаратов для достижения контроля астмы у пациентов в ГЭР [3, 47].

Немедикаментозная терапия при сочетанной патологии не отличается от таковой при изолированных заболеваниях и представляет собой простую сумму рекомендаций при БА и ГЭРБ.

Отдельно стоит остановиться на оценке эффективности хирургического лечения патологии пищевода и кардиального отдела желудка в отношении симптомов астмы и функции легких. В исследовании C. Esposito et al. оценено влияние лапароскопической фундопликации по Nissen на состояние дыхательной системы у детей с ГЭР: из 220 пациентов с оперативными вмешательствами была выделена подгруппа из 24 больных, имеющих сопутствующее хроническое поражение легких (астма, рецидивирующая пневмония, хронический кашель), у которых не было эффекта консервативной терапии. В результате более чем

у 90% детей был отмечен клинически значимый положительный эффект [14]. В другом исследовании сравнивалась эффективность операции по Touret (лапароскопическая фундопликация) и процедуры Стретта (радиочастотное эндоскопическое изменение тонуса нижнего пищеводного сфинктера) при ГЭРБ. Более половины пациентов имели поражение дыхательной системы. В исследовании продемонстрирована высокая эффективность хирургических

методов коррекции ГЭР и тонуса дистального и проксимального пищеводных сфинктеров, но больным с дыхательными расстройствами все же показана лапароскопическая фундопликация [41].

Итак, несмотря на сочетание всего двух патологий, пациенты с БА и ГЭРБ представляют собой довольно гетерогенную группу, что осложняет не только постановку точного диагноза, но и лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршба, С. К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С. К. Аршба // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 70–75.
2. Состояние и проблемы здоровья подростков в России / А. А. Баранов [и др.] // Пробл. социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 6. – С. 10–14.
3. Особенности течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхообструктивным синдромом / Н. А. Воронникова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2015. – № 6(118). – С. 21–35.
4. Механизмы формирования высокой кашлевой готовности у детей с рецидивирующим бронхитом / Н. С. Побединская [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 2(42). – С. 84–87.
5. Эрдес, С. И. Принципы лечения гастроудоденальных заболеваний пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой / С. И. Эрдес, А. В. Новикова // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 4(1). – С. 8–13.
6. Ates, F. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma / F. Ates, M. F. Vaezi // Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – Vol. 10, Iss. 11. – P. 729–736.
7. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD / C. Casanova [et al.] // The Eur. Respiratory J. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 841–845.
8. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis / W. W. Chan [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011. – Apr 11, № 171(7). – P. 620–629.
9. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study / M. D. Crowell [et al.] // Chest. – 2001. – Oct, № 120(4). – P. 1184–1189.
10. Prevalence of gastro-oesophageal reflux in asthmatics: an Italian study / R. Dal Negro [et al.] // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Jun-Jul, № 31(5). – P. 371–375.
11. Durrani, S. R. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? / S. R. Durrani, V. A. Mukkada, T. W. Guilbert // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2018. – Vol. 55, Issue 1. – P. 56–64.
12. Ekström, T. Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma / T. Ekström, L. Tibbling // Eur. J. of Clinical Pharmacology. – 1988. – Vol. 35, Issue 4. – P. 353–356.
13. Ekström, T. Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity / T. Ekström, L. Tibbling // Chest. – 1989. – Nov, № 96(5). – P. 995–998.
14. Laparoscopic Nissen Fundoplication: An Excellent Treatment of GERD-Related Respiratory Symptoms in Children—Results of a Multicentric Study / C. Esposito [et al.] // J. of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A. – 2018. – № 28 (8). – P. 1023–1028.
15. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma / S. K. Field [et al.] // Chest. – 1996. – Feb, № 109(2). – P. 316–322.
16. Esophageal motility pattern and gastro-esophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease / A. A. Gadel [et al.] // Hepato-Gastroenterology. – 2012. – Nov-Dec, № 59(120). – P. 2498–2502.
17. Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH metry: is it associated with respiratory disease? / A. Gorenstein [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2003. – № 36 (4). – P. 330–334.
18. The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease / R. D. Gross [et al.] // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – № 179(7). – P. 559–565.
19. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs / J. Hamamoto [et al.] // J. of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985). – 1997. – Mar, № 82(3). – P. 738–745.
20. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial / T. O. Kiljander [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – May 15, № 173(10) – P. 1091–1097.
21. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study / T. O. Kiljander [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – May 15, № 181(10) – P. 1042–1048.
22. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma / J. P. Lazenby [et al.] // Chest. – 2002. – Feb, № 121(2). – P. 625–634.
23. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms / M. R. Littner [et al.] // Chest. – 2005. – Sep, № 128(3). – P. 1128–1135.
24. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation / F. D. T. Q. S. Lopes [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2002. – Sep, № 93(3). – P. 842–847.
25. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention / L. E. Mansfield [et al.] // Ann. of Allergy. – 1981. – № 47(6). – P. 431–434.
26. Mastronarde, J. G. Is there a relationship between GERD and asthma? / J. G. Mastronarde // Gastro-

- enterology & Hepatology. – 2012. – June, № 8(6). – P. 401–403.
27. Moayyedi, P. Gastro-oesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. J. Talley // *Lancet*. – 2006. – Jun 24, № 367(9528). – P. 2086–2100.
 28. Oropharyngeal deglutition in stable COPD / B. Mokhlesi [et al.] // *Chest*. – 2002. – № 121(2). – P. 361–369.
 29. Mokhlesi, B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD / B. Mokhlesi // *Am. J. Respir. Med.* – 2003. – № 2(2). – P. 117–121.
 30. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux / R. N. Patterson [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62, Issue 6. – P. 491–495.
 31. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis / A. Pauwels [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Sep, № 107(9). – P. 1346–1353.
 32. Ricciardolo, F. L. M., Acid stress in the pathology of asthma / F. L. M. Ricciardolo, B. Gaston, J. Hunt // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 113, Issue 4. – P. 610–619.
 33. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance / D. Sifrim [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 44, Issue 1. – P. 47–54.
 34. Sontag, S. J. Gastroesophageal reflux disease and asthma / S. J. Sontag // *J. of Clinical Gastroenterology*. – 2000. – № 3, Suppl (30). – P. 9–30.
 35. Teramoto, S. Altered Swallowing Physiology and Aspiration in COPD / S. Teramoto, H. Kume, Y. Ouchi // *Chest*. – 2002. – Sep, № 122(3). – P. 1104–1105.
 36. Turbyville, J. C. Applying principles of physics to the airway to help explain the relationship between asthma and gastroesophageal reflux / J. C. Turbyville // *Medical Hypotheses*. – 2010. – Vol. 74, № 6. – P. 1075–1080.
 37. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma / D. Vincent [et al.] // *Eur Respir J.* – 1997. – Oct, № 10(10). – P. 2255–2259.
 38. Pepsin like activity in bronchoalveolar lavage fluid is suggestive of gastric aspiration in lung allografts / C. Ward [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Oct, № 60(10). – P. 872–874.
 39. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2012. – Jan 25, № 307(4). – P. 373–381.
 40. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma / D. N. Wu [et al.] // *Chest*. – 2000. – Dec, № 118(6). – P. 1553–1556.
 41. Diagnosis and Anti-Reflux Therapy for GERD with Respiratory Symptoms: A Study Using Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring / C. Zhang [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Aug 17, № 11(8).
 42. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей : клин. рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_grb.pdf.
 43. Бронхиальная астма у детей : клин. рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf.
 44. Бронхиальная астма : клин. рекомендации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf>.
 45. Астма [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (дата обращения: 16.02.2019).
 46. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3) | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> (дата обращения: 16.02.2019).
 47. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention // Global Initiative for Asthma – GINA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения: 16.02.2019).

COMBINED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

V. R. Markovnin, A. V. Zaviyalova, O. I. Votyakova

ABSTRACT Current notions concerning combination mechanisms of bronchial asthma (BA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in children are presented. Detailed description of mutual pathogenetic influence of these abnormalities is given, world experience of their diagnosis and treatment is systematized.

Key words: bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, pathogenesis, diagnosis, treatment, children.