

Обзор литературы
@ Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А., 2021
УДК 616.329-002:616.248-053.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102

МИКРОАСПИРАЦИЯ НА ФОНЕ ГЭР КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗНИКНОВЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ. ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ И ДИАГНОСТИКИ

И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: проанализировать эволюцию взглядов клиницистов и исследователей на взаимосвязь гастроэзофагального рефлюкса и его внепищеводных бронхиальных проявлений, и этапы становления диагностики микроаспирации нижних дыхательных путей у детей. **Материалы и методы.** Поиск публикаций для написания литературного обзора осуществлялся в электронных базах данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава РФ, библиографической базе статей по медицинским наукам, созданной Национальной медицинской библиотекой США MEDLINE. **Основные положения.** Диагностика и лечение гастроэзофагального рефлюкса и его экстрапищеводных проявлений как в XX-м веке, так и в начале XXI-го века представляют определенные трудности для педиатров и пульмонологов. В настоящее время существуют многочисленные отечественные и иностранные согласительные документы, созданные с целью улучшения диагностики и подходов к лечению гастроэзофагального рефлюкса и «тихой» микроаспирации нижних дыхательных путей респираторного тракта. Однако доказательная база в отношении обсуждаемой проблемы довольно ограничена, что обусловлено недостаточной специфичностью симптомов заболевания и отсутствием «золотого стандарта» диагностики. **Заключение.** Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких десятилетий информацию по диагностике ГЭР и неинвазивной диагностике микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем. Неинвазивный способ выявления лактозы в индуцированной мокроте респираторного тракта, а также дополнительное определение среднего цитохимического коэффициента макрофагов может служить эффективной альтернативой верификации «тихой» микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем.

Ключевые слова: гастроэзофагальный рефлюкс, микроаспирация, лактозный тест, бронхиальная астма, дети.

Цитирование: Федоров, И. А. Микроаспирация на фоне ГЭР как одна из причин обострения бронхиальной астмы и возникновения хронического кашля у детей. История проблемы и диагностики / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова, Е. А. Горева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 97-102. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102.

Cite as: Fedorov, I. A. Microaspiration in GER as one of the causes of bronchial asthma exacerbation and the occurrence of chronic cough in children. History of the problem and diagnostics / I. A. Fedorov, O. G. Rybakova, E. A. Goreva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 97-102. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-97-102.

Рукопись поступила: 29.03.2021. Принята в печать: 05.04.2021

MICROASPIRATION IN GER AS ONE OF THE CAUSES OF BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION AND THE OCCURRENCE OF CHRONIC COUGH IN CHILDREN. HISTORY OF THE PROBLEM AND DIAGNOSTICS

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

The purpose of the review: to analyze the evolution of the views of clinicians and researchers on the relationship between gastroesophageal reflux and its extraesophageal bronchial manifestations, and the stages of the formation of the diagnosis of microaspiration of the lower respiratory tract in children. **Materials and methods.** Search in electronic databases: Elibrary, Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, bibliographic database of articles on medical sciences, created by the US National Library of Medicine MEDLINE. **Main statements.** Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux and its extraesophageal manifestations both in the 20th century and at the beginning of the 21-st century present certain difficulties for pediatricians and pulmonologists. Currently, there are numerous domestic and foreign clinical guidelines created with the aim of improving diagnostics and approaches to the treatment of gastroesophageal reflux and "silent" microaspiration of the lower respiratory tract of the respiratory tract. However, the evidence base for the problem under discussion is rather limited, due to the lack of specificity of the symptoms of the disease and the absence of a "gold standard" diagnostics. **Conclusion.** The presented review gives information about non-invasive diagnosis of microaspiration in children with bronchial asthma and chronic cough what will help us decide on treatment, taking into account the concomitant gastroesophageal reflux. A non-invasive method for detecting lactose in the induced sputum of the respiratory tract and also an additional determination of the average cytochemical coefficient of macrophages can serve as an effective alternative to the verification of "silent" microaspiration in children with bronchial asthma and chronic cough.

Keywords: gastroesophageal reflux, microaspiration, lactose test, bronchial asthma, children.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) сегодня являются одним из наиболее изучаемых патологических состояний желудочно-кишечного тракта у детей. При несвоевременном и/или неадекватном лечении ГЭР и ГЭРБ заболевание быстро прогрессирует и приводит к формированию ряда нарушений, ухудшающих качество жизни пациентов и требующих иногда различных хирургических решений [1, 2, 3, 4, 5].

Экстрапищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса могут ухудшать или вызывать ряд патологических состояний других органов и систем, которые находятся в непосредственной анатомической близости от пищевода (заболевания полости рта, верхних и нижних дыхательных путей респираторного тракта) [6, 7, 8, 9].

В объединенном согласительном документе NASPGHAN и ESPGHAN (2018) ГЭРБ определяется как состояние, которое развивается вследствие ГЭР желудочного или желудочно-кишечного содержимого выше нижнего пищеводного сфинктера и характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода [10]. В результате этого могут наблюдаться характерные морфологические изменения, являющиеся причиной как пищеводных, так и внепищеводных клинических проявлений. К часто встречающимся внепищеводным проявлениям ГЭР и ГЭРБ относят бронхиальную астму, хронический кашель и ларингит [6, 11, 12, 13, 14].

Цель обзора — анализ эволюции взглядов клиницистов и исследователей на взаимосвязь гастроэзофагального рефлюкса и его внепищеводных бронхиальных проявлений, и этапы становления диагностики микроаспирации нижних дыхательных путей у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод, использованный для сбора / селекции публикаций — поиск в электронных базах данных. Использованные электронные базы данных: научная электронная библиотека Elibrary, Федеральная электронная медицинская библиотека Минздрава РФ, библиографическая база статей по медицинским наукам, созданная Национальной медицинской библиотекой США MEDLINE. Отбор публикаций происходил по соответствию изучаемой проблеме.

Глубина поиска составила 30 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Историческая справка

Патогенетическая связь гастроэзофагального рефлюкса и микроаспирации нижних дыхательных путей имеет очень давнюю историю. Так, еще Moshehben Maimon в 1204 г. писал в «Трактате об астме» о связи между приемом пищи, горизонтальным положением тела и хрипами в грудной клетке. В 1776 г. Nils Rosen von Rosenstein в учебнике по педиатрии применил термин «желудочный кашель». Автор отмечал, что такой кашель особенно вероятен при приеме большого объема пищи. Выдающийся канадский врач William Osler в 1892 г. в руководстве «Принципы и практика медицины» обратил внимание на особенности диеты при бронхиальной астме и рекомендовал не ложиться «пока не переварится пища». Он также гениально предположил возможный патогенез нарушений дыхания после приема обильной пищи и отметил еще в то время, что имеют значение два механизма: прямое раздражение кислым содержимым желудка слизистой оболочки бронхов и возможные рефлекторные влияния из пищевода [14].

Выявление нагруженных липидами альвеоляр-

ных макрофагов еще до 1928 года считалось достоверным методом для диагностики пневмоний, вызванных аспирацией экзогенного жира [15]. William Corwin и Richard Irwin в 1985 г., а затем и другие авторы предложили подсчитывать индекс липидной нагрузки или средний цитохимический коэффициент (СЦК) альвеолярных макрофагов (АМ) при аспирации, который вычислялся на основании анализа 100 АМ, нагруженных липидами, полученных из бронхолаважной жидкости с оценкой степени загруженности каждой клетки в баллах (от 0 до 4). Все исследователи заключили, что наличие макрофагов, нагруженных липидами, в секрете нижних дыхательных путей и их липидный индекс могут быть маркерами микроаспирации во взрослой и педиатрической практике [16, 17, 18, 19]. Работа, проведенная в г. Томске (2006 г), подтвердила концепцию того, что выявление нагруженных липидами альвеолярных макрофагов с высоким липидным индексом в индуцированной мокроте может играть роль диагностического критерия (биомаркера) для определения наличия у больного микроаспирации на фоне ГЭР [20].

Детская респираторная медицина в г. Челябинске в конце прошлого века находилась на передовых позициях по изучению синдрома ГЭР и микроаспирации. Так, в 80-90-е годы эта проблема вызвала очень жаркие споры у специалистов, особенно по вопросам распространенности ГЭР и его роли при атопической бронхиальной астме. Можейко А. В. и соавт. установили, что у подавляющего большинства больных бронхиальной астмой (БА) детей (71% случаев) непосредственно повреждающим фактором дыхательных путей, а в дальнейшем и механизмом формирования у них хронического бронхолегочного процесса является «тихая или молчащая» микроаспирация, возникающая на фоне патологического ГЭР [21]. Диагностика микроаспирации при ГЭР была основана авторами на качественных реакциях обнаружения в бронхиальных смывах салициловокислого натрия (рефлюкс) и цветовой регистрации высоты и кислотности заброса кислого содержимого желудка в пищевод («ниточный тест»). Однако этот способ диагностики имеет ряд недостатков: раствор салицилата натрия сам по себе способен вызывать явления гастроэзофагального рефлюкса (изжога, рвота), аллергические реакции по типу отека Квинке, крапивницы, а также провоцировать и утяжелять приступы бронхиальной астмы. В то же время прием салицилата натрия проводился за 2 часа до исследования, что полностью исключает возможность контролировать ночной период. Поэтому натрия салицилат как вещество — индикатор микроаспирации при ночной бронхиальной астме — использовать, мы считаем, было небезопасно и нефизиологично. При инвазивном введении в пищевод нити («ниточный тест») появлялась нежелательная возможность ятрогенным способом индуцировать ГЭР у больного путем возникающих рвотных движений.

В 1997 году нами был разработан способ качественного выявления лактозы в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) как верификата микроаспирации у детей с тяжелой астмой [22]. Суть предложенного нами качественного лактозного теста сводилась к следующему: накануне исследования в 22 часа (для мониторинга ночных симптомов) дети выпивали 100 мл молока, а утром следующего дня в 8-9 часов после предварительного ополаскивания ротовой полости дистиллированной водой им проводили забор самопроизвольной мокроты, или БАЛЖ, во время поднаркозного

бронхологического исследования. К 5 мл исследуемого материала добавляли реактив Велька (0,2 мл 20% раствора КОН и 2,5 мл 10% раствора аммиака) [23], затем нагревали при 60°C в течение 30 минут. Положительной проба считалась при появлении коричнево-желтого окрашивания. Учитывая возможную примесь слюны при заборе мокроты, был проведен лактозный тест и со слюной, отрицательный результат был получен в 100% случаев. В то время получение БАЛЖ путем бронхоскопии у детей астматиков было еще этически возможным [24]. Сам качественный тест по определению лактозы являлся простым, безопасным и физиологичным, недостатком способа являлась его бронхологическая составляющая, которая инвазивна и трудоемка. Сейчас показания для бронхоскопического обследования чрезвычайно сужены, что не позволяет использовать его в широкой педиатрической практике.

Современное состояние проблемы

Эволюция технологий и теорий мало изменила гипотезу дыхательных нарушений при астме на фоне ГЭР. F. Ates и M. F. Vaezi описывали два механизма внепищеводных проявлений ГЭР. Первый — прямой путь через микроаспирацию кислого содержимого желудка и пепсина, дуоденального содержимого в виде желчных кислот и трипсина, индуцирующих бронхоконстрикцию; второй — косвенный, опосредованный путь [25]. В первом случае раздражение происходит при попадании содержимого в ротоглотку и гортаноглотку с микроаспирацией или без нее в нижние дыхательные пути [26, 27]. При втором механизме проявления обусловлены вагусопосредованным пищеводно-трахеально-бронхиальным рефлексом, индуцирующим воспаление слизистой оболочки бронхов, возникающим в результате раздражения нижнего отдела пищевода желудочно-кишечным содержимым. Известно, что на этапе внутриутробного развития верхние отделы пищеварительного тракта и бронхиальное дерево получают общую иннервацию посредством блуждающего нерва. Таким образом, в патогенезе работают и рефлекс, и рефлюкс модели респираторных нарушений [28]. В то же время исследователи констатируют, что бронхиальная астма и ГЭР — два в целом взаимовлияющих и взаимообуславливающих процесса [8, 12, 24, 29].

Лечение ГЭР и экстрапищеводных симптомов (хронический кашель, ларингиты, обострение бронхиальной астмы), является противоречивой и в целом междисциплинарной проблемой в пульмонологии, аллергологии и гастроэнтерологии. В этом контексте среди врачей различных специальностей существует больше вопросов, чем ответов [29, 30, 31]. Так, стоят два основных вопроса, которые необходимо решать. Первоочередной вопрос — это диагностика ГЭР, на него делается основной «упор». Для этого имеются различные доступные инструментальные стандартные методы: суточная рН-метрия, многоканальная внутрипросветная импедансометрия пищевода, фиброэзофагогастроэзофагоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода, ультразвуковое исследование (УЗИ) верхних отделов желудочно-кишечного тракта с водно-сифонной пробой [6, 10]. В объединенном согласительном документе NASPGHAN и ESPGHAN (2018) говорится, что диагностика ГЭР не гарантирует развитие респираторной патологии [10]. Поэтому второй, наиболее сложный в решении этой проблемы вопрос, — как доказать наличие собственно «тихой, молчащей, малосимптомной» (термин, используемый зарубежными

исследователями) микроаспирации в нижние дыхательные пути [6, 32, 33, 34, 35]. Для этого необходимо найти неинвазивный, чувствительный, специфичный, доступный, достоверный и экономически малозатратный способ. Только благодаря точной диагностике и подтверждению этого процесса возможно успешное управление кашлем, улучшение качества жизни и проведение динамического мониторинга за причиной в целом [13, 36].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что частота ГЭР у больных с астмой колеблется в очень большом интервале от 7-65% и свидетельствует в целом в пользу существования рефлюкса, но не в той высокой частоте, которая встречалась у авторов ранее [37, 38, 39]. Действительно, в нашей практике мы наблюдаем большое количество больных с клиникой изжоги и эндоскопически выявленного ГЭР, но без симптомов хронического кашля и бронхиальной астмы. Известно, что и препараты, используемые при лечении бронхиальной астмы, могут провоцировать ГЭР. F. Ates и M.F. Vaezi (2014) в своем обзоре подчеркивали побочные эффекты препаратов, таких как β 2-адреномиметики короткого действия, теофиллин, высокие дозы кортикостероидов, которые могут через уменьшение давления нижнего пищеводного сфинктера и увеличение времени контакта кислоты с пищеводом повышать частоту ГЭР и микроаспирации [24].

Частота встречаемости кашля, ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом, у детей варьирует от единичных случаев до 10-35% [40]. Таким образом, помимо ЛОР-патологии причиной синдрома «кашля верхних дыхательных путей» может быть и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [41, 42, 43].

Зарубежные ученые доказали, что появление лактозы и даже незначительных ее следов в нижних дыхательных путях является результатом аспирации, и поэтому выявление лактозы в дальнейшем было принято в качестве «золотого стандарта» диагностики микроаспирации в результате ГЭР [44, 45].

В настоящее время мы должны отметить, что проблема микроаспирации не потеряла своей актуальности, и на сегодняшний день ей посвящены многочисленные зарубежные и отечественные исследования. В Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017 г.) отмечается, что ГЭР и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь могут провоцировать у детей приступы бронхиальной астмы и хронический кашель в том числе [37]. Конечно, лечение ГЭР само по себе не приводит к кардинальному улучшению течения БА, но в ряде случаев может привести к облегчению астматических проявлений и течению хронического кашля. Аллергологи свидетельствуют о необходимости проводить дифференциальный диагноз между истинной БА и внепищеводными проявлениями ГЭР [13, 37].

Анализируя доступную литературу, можно отметить, что ранее названные маркеры, в частности макрофаги, нагруженные липидами, потеряли высокую оценку «золотого стандарта» за счет своего невысокого процента специфичности и трудности в интерпретации источника липидов: липиды в макрофагах экзогенные или эндогенные по происхождению [6, 10, 11, 46]. Группа авторов (Федоров И.А. и соавт. в 2019 году) попыталась развить эту идею путем повышения эффективности диагностики микроаспирации. Было проведено обнару-

жение двух биомаркеров «тихой» микроаспирации в одной пробе: качественного определения лактозы и макрофагов, нагруженных липидами, у детей с БА и неинвазивное получение по специальной методике материала (мокроты) из нижних дыхательных путей в результате ее индукции [47]. Внедренный в практику более десяти лет назад метод индуцированной мокроты (ИМ) у детей пользуется в нашем регионе общепризнанной популярностью. Кроме многочисленных достоинств этого метода есть и еще одно очень важное с практической точки зрения: возраст детей для получения ИМ не является каким-либо препятствием [48], а наличие альвеолярных макрофагов в мокроте подтверждает получение мокроты непосредственно из нижних дыхательных путей респираторного тракта. Отбор больших для проведения качественных проб на микроаспирацию осуществлялся исследователями после ответов на скрининговую анкету, позволяющую клинически заподозрить ГЭР [47]. Согласно Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines (2018), типичный рефлюксный синдром может быть диагностирован на основании характерных симптомов, без инструментального обследования [10, 27]. Качественный лактозный тест был модифицирован авторами (по сравнению с 1997 годом), определение лактозы в исследуемом материале проводили с помощью измерения коэффициента пропускания световой волны длиной 540 нм на фотокалориметре КФК 2-МП, что позволило значительно увеличить чувствительность данной пробы. Наряду с выявлением лактозы был определен и средний цитохимический коэффициент при окраске суданом черным-3 по методике Sheehan et Storey (1957). При подсчете среднего цитохимического коэффициента использовали принцип Астальди (1957) и метод L. Kaplow (1955) [22]. Определение среднего цитохимического коэффициента альвеолярных макрофагов в этом случае являлось достоверной методикой определения микроаспирации и, с другой стороны, подтверждало достоверность модифицированной пробы Велька. Проведению тестов предшествовало принятие вечером перед сном 100 мл молока. Результатом исследования в конечном итоге явилось выявление у 38% детей с БА синдрома микроаспирации на фоне клинически подтвержденного ГЭР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы суммирует накопленную в течение нескольких десятилетий информацию по диагностике ГЭР и неинвазивной диагностике микроаспирации у детей с бронхиальной астмой и хроническим кашлем. Согласно литературным данным, можно говорить о новых диагностических возможностях по выявлению «тихой» микроаспирации у детей с БА на фоне ГЭР. Неинвазивный способ сочетанного выявления таких биомаркеров, как лактоза в ИМ респираторного тракта, и дополнительное определение среднего цитохимического коэффициента макрофагов могут служить эффективной взаимоусиливающей альтернативой верификации «тихой» микроаспирации у детей с БА и хроническим кашлем. Верифицированный диагноз служит основой для назначения антирефлюксной терапии. Описанная выше диагностическая методика позволит также проводить неинвазивное мониторирование эффективности применяемой терапии по динамике исчезновения лактозы и СЦК альвеолярных макрофагов в ИМ.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population / Sherman P. M., Hassall E., Fagundes-Neto U. [et al.] // *Arch Pediatr*. – 2010. – Vol. 17 (11). – P. 1586–93.
2. Katz, P. O. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / P. O. Katz, L. B. Gerson, M. F. Vela // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – № 108. – P. 308–28.
3. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – № 101. – P. 1900–1920.
4. Кляритская, И. М. Монреальский консенсус по ГЭРБ 2006 года / И. М. Кляритская, Ю. А. Мошко // *КТЖ*. – 2006. – № 3. – P. 27–44.
5. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus / Gyawali P., Kahrilas P. J., Savarino E. [et al.] // *Gut*. – 2018. – № 67. – P. 1351–1362. – Doi:10.1136/gutjnl-2017-314722.
6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей : Клинические рекомендации / Союз педиатров России. – 2016. – 37 с.
7. Косарев, С. С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / С. С. Косарев, Н. Н. Лопакова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 5. – Url: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29059> (дата обращения: 30.03.2021).
8. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist? / Bongiovanni A., Parisi G. F., Scuderi M. G. [et al.] // *Minerva Pediatr*. – 2019. – Vol. 71 (6). – P. 515–523. – Doi: 10.23736/S0026-4946.19.05531-2.
9. Hait, E. J. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders / E. J. Hait, D. R. McDonald // *Clin Rev Allergy Immunol*. – 2019. – Vol. 57 (2). – P. 213–225. – Doi: 10.1007/s12016-018-8701-4.
10. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2018. – Vol. 66 (3). – P. 516–554. – Doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
11. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C. [et al.] // *Gut*. – 2014. – № 63. – P. 871–80.
12. Naik, R. D. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay / Naik R. D., Vaezi M. F. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 9 (7). – P. 969–82. – Doi: 10.1586/17474124.2015.1042861.
13. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children / Morice A. H., Millqvist E., Bieksiene K. [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020. – Vol. 56 (5). – P. 1951136. – Doi: 10.1183/13993003.51136-2019.
14. Психические расстройства при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте. Обзор литературы / Т. С. Петренко, К. Ю. Ретюнский, Е. А. Бондаренко, Е. А. Моричева // *Уральский Медицинский Журнал. Серия Психиатрия*. – 2018. – Т. 12, № 167. – P. 76–85. – Doi 10.25694/URMJ.2018.12.28.
15. Colombo, J. L. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standards) / J. L. Colombo, T. K. Hallberg // *Pediatric Pulmonology*. – 1999. – №. 28. – P. 79–82. – Doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199908)28:2<79::aid-ppul1>3.0.co;2-a.
16. Corwin, R. W. The lipid-laden alveolar macrophages as a marker of aspiration in parenchymal lung disease / R. W. Corwin, R. S. Irwin // *Am. Rev. Respir. Dis*. – 1985. – № 132. – P. 576–581. – Doi: 10.1164/arrd.1985.132.3.576.
17. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration / Parameswaran K., Anvari M., Efthimiadis A. [et al.] // *Eur Respir J*. – 2000. – №. 16. – P. 1119–1122.
18. Pulmonary aspiration and lipid-laden alveolar macrophages / S. Pérez-Tarazona, J. A. Andreu, I. Cortell-Aznar, J. Vila-Carbó // *J. Pediatr Pulmonol*. – 2008. – Vol. 43 (6). – P. 620–1. – Doi: 10.1002/ppul.20680.
19. The lipid laden macrophage index as a marker of aspiration in patients with type I and II laryngeal clefts / Kieran S. M., Katz E., Rosen R. [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2010. – Vol. 74 (7). – P. 743–6. – Doi: 10.1016/j.ijporl.2010.03.028.
20. Альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами, в индуцированной мокроте у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Волкова Л. И., Аничкина О. А., Суходоло И. В. [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2006. – № 4. – P. 136–140.
21. Можейко, А. В. Микроаспирационный механизм формирования неспецифической бронхолегочной патологии у детей : автореф. дис. ... доктора мед. наук / А. В. Можейко. – Москва, 1991. – 40 с.
22. Патент № 2137127 Российская Федерация. Способ выявления микроаспирации при желудочно-пищеводном рефлюксе у детей с бронхиальной астмой : 97109902 : заявл. 10.06.1997 : опубл. 27.05.1999 / Степанов О. Г. Федоров И. А. Жаков Я. И. [и др.] ; заявитель Челябинская государственная медицинская академия.
23. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
24. Федоров, И. А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.09 / И. А. Федоров. – Челябинск, 1999. – 305 с.
25. Ates, F. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma / F. Ates, M. F. Vaezi // *Gastroenterol Hepatol*. – 2014. – Vol. 10 (11). – P. 729–736.
26. Fortunato, J. E. Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients / J. E. Fortunato, R. B. Jr D'Agostino, M. O. Lively // *Neurogastroenterol Motil*. – 2017. – Vol. 29 (2). – Doi: 10.1111/nmo.12936.
27. Pepsin as a Marker of Reflux Aspiration in Children With Esophageal Atresia: A Pilot Study / Upendran Y., Leach S. T., Singh H. [et al.] // *Front Pediatr*. – 2020. – № 8. – P. 94. – Doi: 10.3389/fped.2020.00094.
28. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration / Houghton L. A., Lee A. S., Badri H. [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – Vol. 13 (8). – P. 445–460.
29. De Benedictis, F. M. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children / F. M. de Benedictis, A. Bush // *Arch Dis Child*. – 2018. – Vol. 103 (3). – P. 292–296. – Doi: 10.1136/archdischild-2017-312890.
30. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view / P. Solidoro, F. Patrucco, S. Fagoonee, R. Pellicano // *Minerva Med*. – 2017. – Vol. 108 (4). – P. 350–356. – Doi: 10.23736/S0026-4806.17.05181-3.
31. Prevalence of gastro-esophageal reflux disease in patients with difficult to control asthma and effect of proton pump inhibitor therapy on asthma symptoms, reflux symptoms, pulmonary function and requirement for asthma medications / Sandur V., Murugesu M., Banait V. [et al.] // *J Postgrad Med*. – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 282–6. – Doi: 10.4103/0022-3859.138754.
32. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. – 2020. – Vol. 30 (4). – P. 7–97. – Doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
33. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration / Reder N. P., Davis C. S., Kovacs E. J. [et al.] // *Surg Endosc*. – 2014. – Vol. 28 (6). – P. 1794–1800. – Doi: 10.1007/s00464-013-3388-3.

34. Kahrilas, P. J. Pepsin: A silent biomarker for reflux aspiration or an active player in extra-esophageal mucosal injury? / P. J. Kahrilas, L. Kia // *Chest*. – 2015. – Vol. 148 (2). – P. 300-301.
35. Chwiesko, A. Perspectives on the interlinked nature of systemic sclerosis and reflux disease / A. Chwiesko, O. Kowal-Bielecka, S. Sierakowski // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 213-227. – Doi: 10.1080/17474124.2019.1561274.
36. Biomarkers for Gastroesophageal Reflux in Respiratory Diseases / Emilsson Ö. I., Gíslason Th., Olin Anna-Carin [et al.] // *Gastroenterol Res Pract*. – 2013. – № 4. – P. 148086. – Doi: 10.1155/2013/148086.
37. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". – 5-e izd., pererab. i dop. – M.: Original-maket, 2017. – 160 s. (in Russian)]
38. Закиров, И. И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей / Закиров И. И. Сафина А. И. Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – 46-52.
39. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Е. В. Удальцова // *Болезни органов дыхания. Приложение к журналу «Консилиум медикум»*. – 2017. – № 1. – С. 7-16.
40. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children CHEST Guideline and Expert Panel Report / Chang A. B., Oppenheimer J. J., Kahrilas P. J. [et al.] // *Chest*. – 2019. – Vol. 156 (1). – P. 131-140. – Doi: 10.1016/j.chest.2019.03.035.
41. Носуля, Е. В. Пациент с кашлем на приеме у оториноларинголога: практические аспекты диагностики и лечения // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 3. – С. 57-60. – Doi: 10.17116/otorino201681357-60.
42. Шабалов, А. М. Внепищеводные проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук / А. М. Шабалов. – Санкт-Петербург, 2010. – 23 с.
43. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes / Jaoude P. A., Knight P. R., Ohtake P. [et al.] // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2010. – Vol. 10 (3). – P. 309-19. – Doi: 10.1586/erm.10.7.
44. Detection of gastric contents in tracheal fluid of infants by lactose assay / Hopper A. O., Kwong L. K., Stevenson D. K. [et al.] // *J. Pediatrics*. – 1983. – Vol. 102 (3). – P. 415-8.
45. Neal, P. Lactose assay of tracheal secretions as a marker of aspiration in infants / P. Neal, P. M. Cullen // *Paediatr Anaesth.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 279-80. – Doi: 10.1046/j.1460 9592.2003.01182.x.
46. Fat laden macrophages in tracheal aspirates as a marker of reflux aspiration: a negative report / Krishnan U., Mitchell J. D., Tobias V. [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 309-13. – Doi: 10.1097/00005176-200209000-00013.
47. Диагностика синдрома микроаспирации у детей с бронхиальной астмой с помощью неинвазивных методов / Федоров И. А., Ремис Д. И., Горева Е. А. [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 6, № 174. – P. 76-80. – Doi: 10.25694/URMJ.2019.06.30.
48. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Мизерницкий Ю. Л., Жаков Я. И., Минина Е. Е. [и др.] // *Российский иммунологический журнал. Приложение 1. Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы»*. – 2008. – № 1. – С. 179-80.

Сведения об авторах

Федоров Игорь Анатольевич, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна, к.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.
Email: gallo53@mail.ru

Горева Елена Анатольевна, к.м.н.
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия.

Information about the authors

Igor A. Fedorov, PhD, Associate Professor
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
Email: ifedorov@mail.ru

Olga G. Rybakova, MD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.
Email: gallo53@mail.ru

Elena A. Goreva, MD
South-Ural State Medical University,
Chelyabinsk, Russia.