BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87

ГЭРБ, ожирение, бронхиальная астма: простое сочетание или сложное взаимодействие?

Друк И. В.[1], Усачева Е. В.[1], Надей Е. В.[1], Сафронова С. С.[1], Усачев Н. А.[2]

[1] **Федеральное государственное** бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия)

[2] **Бюджетное учреждение** здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 4», (проспект Академика Королёва, д. 10/2, г. Омск, 644099, Россия)

Для цитирования: Друк И. В., Усачева Е. В., Надей Е. В., Сафронова С. С., Усачев Н. А. ГЭРБ, ожирение, бронхиальная астма: простое сочетание или сложное взаимодействие? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 218(10): 77–87. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87

✉ *Для переписки:*
Усачева Елена Владимировна
Elena V.Usacheva@yandex.ru

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины
Усачева Елена Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО
Надей Елена Витальевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО
Сафронова Светлана Сергеевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО
Усачев Никита Андреевич, врач-терапевт

EDN: ZDLXOV

Резюме

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в практике врача первичного звена. При этом в последние годы широко обсуждается наличие у одного и того же пациента одновременно нескольких заболеваний. Увеличение лиц, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, ассоциируется с ухудшением качества жизни, высоким риском госпитализаций и летальностью, а учёт наличия ко/поли/мультиморбидности необходим для принятия решения при выработке стратегии ведения пациента в условиях первичного звена здравоохранения. В исследованиях, посвященных ГЭРБ, ожирению и бронхиальной астме показано, что существуют общие и двунаправленные механизмы в развитии этих заболеваний. И, несмотря на то, что взаимосвязь между этими заболеваниями до конца не изучена и существует много пробелов в понимании этих взаимосвязей, важно выявлять сопутствующие заболевания, поскольку именно они могут быть причиной резистентности к проводимой терапии, формировать неблагоприятный прогноз их течения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, бронхиальная астма, коморбидность

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87

Gastroesophageal reflux disease, obesity, bronchial asthma: simple combination or complex interaction

I. V. Druk[1], E. V. Usacheva[1], E. V. Nadey[1], S. S. Safronova[1], N. A. Usachev[2]

[1] Omsk State Medical University, (12, Lenin str., Omsk, 644099, Russia)

[2] City polyclinic No 4, (10/2, Akademika Koroleva Avenue, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Druk I. V., Usacheva E. V., Nadey E. V., Safronova S. S., Usachev N. A. Gastroesophageal reflux disease, obesity, bronchial asthma: simple combination or complex interaction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 77–87. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-77-87

✉ *Corresponding author:*
Elena V. Usacheva
ElenaV.Usacheva@yandex.ru

Inna V. Druk, Doctor of Sciences in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, DPO; *ORCiD: 0000-0001-8317-7765*

Elena V. Usacheva, PhD in Medical sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, DPO; *ORCiD: 0000-0002-6134-1533, Researcher iD: I-4077–2017, Scopus Author iD: 56380398700*

Elena V. Nadey, PhD in Medical sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, DPO; *ORCiD: 0000-0003-0440-7118*

Svetlana S. Safronova, assistant of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, DPO; *ORCiD: 0000-0001-5852-2782*

Nikita A. Usachev, General practitioner; *ORCiD: 0000-0001-6051-1089*

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) continues to be one of the most common diseases in primary health care. In recent years, the presence of several diseases in the same patient at the same time has been widely discussed. An increase in persons suffering from several chronic diseases is associated with a deterioration in the quality of life, a high risk of hospitalization and mortality, and taking into account the presence of co/poly/multimorbidity is necessary for decision-making when developing a patient management strategy in primary health care. Studies on GERD, obesity and bronchial asthma have shown that there are common and bidirectional mechanisms in the development of these diseases. And, there are many gaps in understanding these relationships, it is important to identify concomitant diseases, since they can be the cause of resistance to therapy, to form an unfavorable prognosis of their course.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, obesity, bronchial asthma, comorbidity

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний в практике врача первичного звена. Наше понимание патофизиологии ГЭРБ, улучшение качества диагностики, совершенствование подходов к терапевтическим стратегиям, новые данные о возможностях хирургических и эндоскопических вмешательств, делает тему ГЭРБ крайне актуальной. При этом в последние годы широко обсуждается коморбидность или полиморбидность, поскольку наличие у одного и того же пациента нескольких заболеваний модифицирует их клинические проявления, влияет на терапевтическую тактику, немедикаментозные составляющие в тактике ведения пациентов [1]. В настоящее время «коморбидность» определена как наличие одновременно нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, «полиморбидность» — как наличие множественных заболеваний, возможно, не связанных между собой, «мультиморбидность» — как наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [2].

В 2016 г. в Австралии было завершено исследование по оценке распространенности полиморбидности в австралийской популяции. По результатам исследования установлено, что примерно у половины (51,6%) пациентов, обращавшихся к врачу общей практики, было два или более диагностированных хронических состояния, и у более трети (37,4%) было три или более. Почти у половины (47,8%) были две или более системы организма, пораженные хроническими состояниями, и у 30,4% была сложная мультиморбидность [3].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного/дуоденального содержимого, что приводит к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита, а у части больных — пищевода Баррета, повышающего риск развития аденокарциномы пищевода [4].

Первые упоминания о ГЭРБ появились в литературе более 70 лет назад — в 1952 году [5], за последние три года количество публикаций, посвященных ГЭРБ, существенно увеличилось и составляет более 4,5 тысяч, что связано с улучшением качества диагностики данного патологического состояния.

ГЭРБ является распространенным заболеванием у взрослых и детей [6–8]. По всему миру распространенность ГЭРБ варьирует от 8,8 до 33,1%, а заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира [5]. Глобальная объединенная распространенность ГЭРБ по данным, опубликованным в 2020 году, составила 13,98% и варьирует в зависимости от региона: от 12,9% в Латинской Америке и Карибском бассейне до 19,6% в Северной Америке, от 4,2% в Китае до 22,4% в Турции [9]. Наибольшая распространенность ГЭРБ в Польше, где ГЭРБ страдают около 35,5% взрослых [10], в Болгарии — 27,5% [11]. По данным, опубликованным в 2005 году, в Европе распространенность ГЭРБ составляла от 10 до 20%, в то время как в Азии этот показатель был ниже и составлял менее 5% [12], при этом за 20 лет (с 1990 по 2019 гг) в мире количество пациентов с ГЭРБ увеличилось незначительно — на 0,1% [13].

В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 23,6%, при этом у 10–35% пациентов ГЭРБ сопровождается развитием тяжелого эзофагита. Распространенность пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 8%. При несвоевременной диагностике ГЭРБ и отсутствии адекватного лечения у пациентов с пищеводом Баррета у 0,5% больных с пищеводом Баррета развивается аденокарцинома пищевода [4]. Несмотря на то, что у пациента с типичными симптомами ГЭРБ риск развития аденокарциномы пищевода в пять раз выше, смертность непосредственно от ГЭРБ крайне редка [14].

ГЭРБ в силу своей распространенности и неизлечимости является значимым экономическим бременем для системы здравоохранения, и не столько за счет затрат на диагностику, лечение, профилактику и диспансерное наблюдение у данной категории пациентов, сколько за счет развития аденокарциномы пищевода [9, 14, 15]. Поэтому в странах, где распространенность ГЭРБ наиболее высока, на национальном уровне разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данного патологического состояния: в Японии [7], США [8], России [4], Европе [16].

Ассоциированными с ГЭРБ факторами являются возраст, курение, избыточная масса тела/ожирение [4], бронхиальная астма [17], женский пол [9], мужской пол старше 50 лет [18], особенности питания и образа жизни [19–22], генетическая предрасположенность к ГЭРБ [15], психосоциальный стресс [23]. При этом ожирение, пожилой возраст и мужской пол у пациентов с ГЭРБ дополнительно повышают риск развития аденокарциномы пищевода [15, 19]. Лекарственные препараты, которые изменяют давление в нижнем пищеводном сфинктере, включая нитраты, блокаторы кальциевых каналов и антихолинергические средства, способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса [18]. Все перечисленные факторы повышают риск развития ГЭРБ, в том время как ожирение является причиной возникновения данного патологического состояния [18, 24].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение

Ассоциация избыточной массы тела/ожирения и ГЭРБ установлена во многих отечественных и иностранных исследованиях [9, 11, 19–21, 25]. В метаанализе 20 обсервационных исследований с участием в общей сложности 18 346 пациентов с ГЭРБ, избыточный вес и ожирение были связаны с повышением риска развития ГЭРБ в 1,57 и 2,15 раза (избыточный вес OR = 1,57, 95% ДИ=1,36–1,80; ожирение OR = 2,15, 95% ДИ=1,89–2,45), соответственно [22]. На фоне общемировой распространенности ГЭРБ 13,3% (95% ДИ: 12,0–14,6%) отмечается, что частота заболевания у лиц, страдающих ожирением, выше в 1,73 раза (95%ДИ 1,46–2,06) [24].

Согласно данным агентства Bloomberg за 2019 г. более 20% европейцев страдают от ожирения. Россия в данном рейтинге занимает 15-е место, с показателем — 23,1%. По результатам проведенного Росстатом в 2018 году выборочного наблюдения было выявлено, что в России 17,8% мужчин и 24,5% женщин имеют ожирение [26]. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [27].

Наибольшая распространенность ГЭРБ наблюдается у лиц с ИМТ более 30,0 кг/м2–22,63% (95% ДИ 17,33%-128,41%) [9], при этом распространенность ГЭРБ у тех, чей ИМТ превышает 35 кг/м2, в шесть раз выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес [82]. В исследовании Wu J. C. было показано, что у пациентов с ИМТ>25 кг/м2 число преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера достоверно выше, чем у пациентов с ИМТ<25 кг/м2 [28].

В исследовании Jue-Sheng Ong, посвященном поиску общегеномных ассоциаций при ГЭРБ, показана связь ГЭРБ с ожирением и депрессией, при том, что локусы ГЭРБ, связанные с депрессивными симптомами, не являются предикторами пищевода Баррета и аденокарциномы пищевода по сравнению с локусами ГЭРБ, обусловленными ожирением [29].

В исследовании Bradley J. Kendall было показано, что ожирение связано с риском пищевода Баррета

у мужчин, но не у женщин [30], что обуславливает более высокую распространенность пищевода Баррета у мужчин во всем мире [31, 32]. В отличие от мужчин, у которых чаще ожидается эрозивный эзофагит, у женщин с ГЭРБ, с большей вероятностью будет неэрозивная рефлюксная болезнь [33].

Взаимосвязь между генетически предсказанным ожирением и более высоким риском ГЭРБ продемонстрировало исследование Sh. Yuan and S. C. Larsson, в котором было показано, что у лиц с ожирением ГЭРБ встречается в 1,5 раза чаще (95% доверительный интервал (ДИ), 1,40–1,60) [19].

Кроме генетической ассоциации между ГЭРБ и ожирением рассматриваются такие механизмы рефлюкса у пациентов с избыточной массой тела, как моторные нарушения пищевода, аномалии нижнего пищеводного сфинктера, повышенное внутрибрюшное и внутрижелудочное давление, повышенная частота временного расслабления сфинктера и воспаление пищевода [19, 34]. Увеличение внутрибрюшного жира приводит к увеличению градиента давления в желудочно-пищеводном тракте и увеличивает частоту переходной фазы расслабления нижнего пищеводного сфинктера, что приводит к забросу содержимого желудка в пищевод [18].

Центральную роль в патофизиологии ГЭРБ у лиц с ожирением играет градиент трансдиафрагмального давления, а он коррелирует с окружностью талии, а не с ИМТ [35]. Поэтому способствует возникновению ГЭРБ именно абдоминальный тип ожирения.

Ожирение, так же как образ жизни и нерациональное питание, являются модифицируемыми факторами риска ГЭРБ. Поэтому во всех рекомендациях, посвященных профилактике и лечению ГЭРБ, рекомендации по нормализации массы тела, изменению образа жизни являются ключевыми [36, 37].

С учетом того, что высокое внутрибрюшное давление при ожирении создает нагрузку на пищеводное отверстие диафрагмы, ряд хирургических методов оказывается неэффективным (например, фундопликация) [38]. В качестве приемлемых методов хирургического лечения ожирения у пациентов с ГЭРБ стал рассматриваться метод шунтирования желудка по Ру (RYGB). В ходе шунтирования хирург формирует «новый» желудок меньшего объема, благодаря чему пациент употребляет меньшее количество пищи и калорий, избавляясь таким образом от избыточного веса. RYGB не только способствует снижению веса, но и контролирует рефлюкс, поэтому RYGB стала рассматриваться как операция выбора для пациентов с ожирением в качестве первичной антирефлюксной процедуры [39].

Ожирение и бронхиальная астма

Ожирение — заболевание, ассоциированное с бронхиальной астмой (БА), связано не только с ее развитием, но и с тяжестью течения, резистентностью к базисной терапии, худшим контролем и частыми обострениями [40,41].

Ожирение и БА являются распространенными заболеваниями в большинстве этнических групп населения независимо от пола и возраста [42]. По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в Японии, установлено, что риск развития БА у лиц с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, возрастает в 3 раза [43]. В тоже время имеются исследования, не подтверждающие данную тенденцию. Так, в исследовании Глушковой Г. Ф. и др. (2018) распространенность ожирения среди пациентов с БА, находившихся на стационарном лечении (44,9%), оказалась сопоставимой с распространенностью ожирения в общей популяции [44].

Было высказано предположение, что генетическая предрасположенность объясняет, почему у некоторых людей, страдающих ожирением, развивается астма, а у других нет. В недавно опубликованном крупном исследовании геномных ассоциаций (n > 450 000) изучались генетические ассоциации между ожирением и астмой с ранним и поздним началом у взрослых, между ожирением и атопической/неатопической астмой. Были обнаружены ограниченные доказательства общей генетической корреляции между избыточной массой тела (ИМТ) и ранним началом астмы. Выявлено причинное влияние ИМТ на возникновение поздней атопической и неатопической астмы, идентифицировали 32 независимых общих локуса для ИМТ и БА в областях HLA, ERBB3 (регуляция восстановления и ремоделирования бронхиального эпителия) и SMAD3 (регуляция воспалительного ответа) генов [45]. Имеются данные, демонстрирующие возможность влияния ожирения на развитие БА в будущем. Недавно опубликованный мета-анализ 24 клинических наблюдений показал, что материнское ожирение до и в начале беременности, а также значительная прибавка массы тела во время беременности, подвергают детей высокому риску возникновения БА [46].

Связь между ожирением и астмой первоначально считалась однонаправленной: пациенты с тяжелой формой астмы становятся менее активными, вследствие чего увеличивается масса тела, а повышенное использование пероральных кортикостероидов еще больше усугубляет эту негативную тенденцию. Хотя эта группа пациентов, несомненно, существует, все больше доказательств подтверждают причинно–следственную связь между повышенным индексом массы тела, астмой и плохим контролем над астмой [47].

На сегодняшний день накоплен достаточный объем научных данных, подтверждающий сложную связь между ожирением и астмой, рассматривая ее, как двунаправленную [45]. Одной из самых ранних теорий, предложенной для объяснения наличия особенностей течения БА у взрослых с повышенной массой тела, были избыток жировой ткани в грудной клетке и измененная в связи с этим механика дыхания [48]. Абдоминальный тип ожирения признается ключевым звеном в процессе формирования нарушений механических свойств легких и грудной стенки, способствует изменению нормальной физиологии и функции легких. При ожирении уменьшается податливость легких и грудной стенки, снижается жизненная емкость

и остаточный объем легких, изменяющие характер дыхания и способствующие респираторным симптомам, а так же по мере прибавки массы тела возрастает гиперреактивность дыхательных путей. Формируется характерное «поверхностное» дыхание, тучные люди более склонны к коллапсу дыхательных путей и развитию ателектазов, которые усугубляют диспноэ и другие респираторные симптомы. Уменьшение объема легких в какой-то степени снижает проходимость мелких бронхов и бронхиол за счет их сжатия [48, 49]. У больных с ожирением и избыточной массой тела может повышаться риск развития БА посредством таких состояний, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и нарушение дыхания во сне [48]. Существует множество гипотетических механизмов взаимосвязи синдрома обструктивного апное сна (СОАС) и ожирения. Увеличение окружности шеи и тканей верхних дыхательных путей при ожирении может непосредственно приводить к периодической обструкции, вызывающей СОАС. Кроме того, пациенты с ожирением имеют меньший объем легких, более выраженный в положении лежа. Периодическая гипоксия из-за СОАС приводит к усилению инсулинорезистентности и лептинорезистентности, что поддерживает ожирение [50].

Результаты исследований последних лет подтверждают важную роль хронического воспаления жировой ткани, дисбаланса противовоспалительных и провоспалительных адипокинов, дефицита витамина Д, нарушений микробиома кишечника, что рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний [42, 48, 51]. Системное воспаление, вызванное ожирением, как источник секреции провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, идентифицировано как вероятный механизм развития астмы [52]. Были выявлены основные цитокины, продуцируемые жировой тканью, дисбаланс которых может играть важную роль при развитии связанных с ожирением воспалительных заболеваний (табл. 1).

БА и ожирение связаны многофакторным образом. Однако внутренние механизмы и причинно-следственная связь этой ассоциации до конца не выяснены [53]. Вследствие этого точное предсказание того, какое заболевание манифестирует раньше или два заболевания разовьются одновременно, остается сложной задачей [54].

Лечение пациентов с БА и ожирением требует индивидуально подобранного подхода. Хотя не существует фармакологических стратегий для специфического лечения БА у пациентов, страдающих ожирением, результаты последних исследований отмечают эффективность снижения массы тела на 5–10%, в том числе и при помощи немедикаментозных вмешательств, бариатрической хирургии, приводящее к клиническому улучшению, контролю над БА и повышению качества жизни у данных пациентов [42, 46].

Таким образом, тесная взаимосвязь ожирения и БА обеспечивается множеством этиопатогенетических механизмов. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ассоциация между БА и ожирением является не сочетанием двух распространенных в популяции заболеваний, а истинной коморбидностью, с формированием, вероятно,

Таблица 1
Ключевые адипокины, с про- и противовоспалительным действием (адаптировано [47]).

Адипокин	Функция	Изменения при ожирении
Лептин	Гипоталамическая регуляция пищевого поведения	Увеличение. Резистентность к регуляции пищевого поведения. Выработка провоспалительных цитокинов и активация моноцитов и макрофагов
Адипонектин	Гомеостаз инсулина, глюкозы и жирных кислот. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие	Снижение секреции
Интерлейкин-6	Инсулин, гомеостаз жирных кислот и влияние на расход энергии. Может действовать как про- или противовоспалительный цитокин	Повышенная секреция. Усиление провоспалительных эффектов
TNFα	Опосредует некроз опухоли. Провоспалительный эффект. Повышенный липолиз и снижение передачи сигналов инсулина	Повышенная секреция
Резистин	Неясно. Увеличивает резистентность к инсулину	Повышенная секреция. Повышенный уровень усиливает воспаление легких
Интерлейкин-10	Иммуномодулирующие эффекты. Уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и снижает активность макрофагов. Уменьшает высвобождение активных форм кислорода и цитотоксический ответ Т-клеток	Противоречивые сообщения, как о высоких, так и о низких уровнях при ожирении по сравнению со здоровыми.
Макрофагальный хемокин CCL2	Иммуномодулирующие эффекты в жировой ткани	Усиление провоспалительных эффектов
Чемерин (Chemerin)	Иммуномодулирующий эффект, провоспалительный, но обладает потенциальным противовоспалительным действием. Роль в метаболизме адипоцитов	Усиление провоспалительных эффектов

особого фенотипа БА с трудно контролируемым течением и требующего специфического подхода к терапии. Течение БА и ответ на лечение препаратами разных групп у больных с повышенной массой тела и ожирением имеет свои особенности, а это обусловливает необходимость дифференцированного подхода в достижении контроля БА у больных данной категории [55].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма

На сегодняшний день является доказанной высокая распространенность гастроэзофагеального рефлюкса среди пациентов, страдающих БА [17, 56, 57] и по различным данным составляет от 33 до 87,3% [17, 58, 59]. Например, Havemann B. D. и др. установили, что у пациентов с бронхиальной астмой распространенность симптомов ГЭРБ составляет 59% [60, 61]. Одним из последних исследований, показывающем распространенность ГЭРБ у пациентов с БА, является исследование, опубликованное в 2015 году, в котором показано, что у пациентов с контролируемой бронхиальной астмой ГЭРБ имеет место в 22% случаев [62].

Интерес представляют исследования, результаты которых были опубликованы 24 года назад. В первом из них была показана взаимосвязь между тяжестью течения бронхиальной астмы и выраженностью симптомов ГЭРБ: при тяжелом течении бронхиальной астмы проявления ГЭРБ имели место у 70% пациентов, в то время как при среднетяжелом и легком течении — у 46 и 30%, соответственно [63]. Во втором, выполненном C.Ruhl и J.Everhart, было показано, что даже у тех пациентов, у которых в начале исследования не была диагностирована бронхолегочная патология, к концу периода наблюдения, который составил 20 лет, значительно увеличился риск госпитализации из-за разного рода заболеваний органов дыхания [64].

У пациентов с ГЭРБ вероятность обострений астмы на 27% выше по сравнению с пациентами с астмой без ГЭРБ (≥ 3 обострений, ОШ = 1,59; 95% ДИ 1,13–2,24, с обострениями, требующими пероральной терапии кортикостероидами, ОШ = 1,24; 95% ДИ 1,09–1,41), причем эта связь более выражена у пациентов детского возраста [65]. Связь между гастроэзофагеальным рефлюксом и БА находит свое подтверждение в том, что лечение ГЭРБ приводит к улучшению контроля над астмой [66, 67].

Также доказано, генетически предсказанное начало астмы в детском возрасте причинно связано с более высоким риском ГЭРБ (OR =1,003, 95% CI: 1,001; 1,005, p=0,007), в то время как между генетически предсказанной астмой у взрослых и ГЭРБ связь отсутствует [61].

Взаимосвязь между БА и ГЭРБ объясняют вегетативной дисрегуляцией, приводящей к повышению тонуса блуждающего нерва вследствие стимуляции рецепторов в нижней трети пищевода — так называемая рефлекторная теория [68, 69]. Кроме того, исследователи считают, что бронхообструктивный синдром может быть следствием реакции дыхательных путей на раздражение рефлюксатом слизистой оболочки пищевода или на микроаспирацию частиц желудочного содержимого в дыхательные пути– так называемая рефлюксная теория [70]. Другим способствующим фактором являются лекарственные препараты, используемые для лечения бронхиальной астмы, такие как теофиллин и агонисты альфа-2-адренергических рецепторов, которые могут способствовать рефлюксу, снижая давление в нижнем пищеводном сфинктере [71], формируя порочный круг — индуцированный рефлюксом бронхоспазм вызывает необходимость применения лекарственных препаратов, которые еще больше понижают тонус нижнего пищеводного сфинктера и стимулируют усиленную секрецию соляной кислоты в желудке [68].

Ассоциация БА с ГЭРБ может указывать на не Th2-обусловленную БА, а именно нейтрофильную БА (21% случаев), характеризующуюся преобладанием нейтрофилов в мокроте, Th17-путем воспаления, возраст-зависимым дебютом, повышенным уровнем интерлейина-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы, с указанием в анамнезе на рецидивирующие бактериальные бронхиты и хорошим ответом на использование макролидов [72–74].

Новые данные, касающиеся воспалительных механизмов при бронхиальной астме, ассоциированной с ГЭРБ, а также новые диагностические инструменты для изучения функциональных нарушений пищевода и характеристики эндотипа астмы, выявили потенциальные, поддающиеся лечению, признаки, которые могут улучшить клиническое ведение пациентов с астмой и ГЭРБ [75]. Установлено, что активность оксидативного респираторного воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой зависит от стадии сопутствующей ГЭРБ: при БА с коморбидной неэрозивной ГЭРБ возрастала активность неферментативного звена антиоксидантной системы, а при коморбидности с эрозивной ГЭРБ констатирован дисбаланс неферментативного тиолового звена с компенсаторным усилением антиоксидантного ферментативного звена и снижением резистентности плазмы крови к прооксидантным субстратам [76].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, ожирение

Ожирение — это патологическое состояние, провоцирующее гастроэофагеальный рефлюкс с клиническими проявлениями в виде рефлюкс-эзофагита (ГЭРБ) и рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы. Среди лиц, страдающих астмой, распространенность ГЭРБ и ожирения выше, чем среди населения в целом, то же самое верно и для распространенности астмы и ГЭРБ среди лиц с ожирением [76–79].

Таблица 2
Рассчитанная распространенность БА, ожирения, ГЭРБ, СОАС (адаптировано из [50]: распространенность каждого состояния (строка) среди пациентов с астмой, ожирением, СОАС и ГЭРБ (столбцы)

	Распространенность среди отдельных групп пациентов			
	Астма	**Ожирение**	**СОАС**	**ГЭРБ**
Астма	8%*	16,6%	35,1%	4,6%
Ожирение	38,8%	42,4% *	13,5–67,9% женщин 44,6–82,8% мужчин	27,9%
СОАС	49,5%	21,8–34,4% женщин 22,2–62,6% мужчин	4,5% *	65%
ГЭРБ	50,9%	39%	73%	30,9%*

Примечание: * — распространенность в общей популяции

Хотя эти состояния связаны по отдельности, на сегодняшний день ни в одном крупномасштабном исследовании не изучалась распространенность этих заболеваний вместе. В 2018 году было опубликовано пилотное исследование, в котором оценивалась частота симптомов ГЭРБ у пациентов с бронхиальной астмой, где было показано, что в подгруппе «больные БА с симптомами ГЭРБ» избыточная масса тела и ожирение выявлены у 71,4% пациентов [17]. Althoff MD и др. в недавно опубликованном обзоре на основании анализа существующих данных приводит распространенность БА, ожирения, ГЭРБ, СОАС в общей популяции и предполагаемую распространенность сочетанных заболеваний, демонстрирующие, что среди лиц, страдающих астмой, распространенность ГЭРБ (50,9%) и СОАС (49,5%) выше, чем среди населения в целом, а распространенность астмы выше среди лиц с ожирением (16,6%) и СОАС (табл. 2)

Влияние ожирения на развитие симптомов ГЭРБ у пациентов с БА вероятно обусловлено снижением функциональной состоятельности компонентов антирефлюксной защиты на уровне гастроэзофагеального перехода вследствие повышения внутрибрюшного давления, формирования скользящей грыжи пищеводного отдела диафрагмы, повышения внутрижелудочного давления и изменения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, дополнительно усугубляемые кашлем у данной категории больных [17].

Ожирение, ГЭРБ и некоторые эндотипы астмы имеют сходные особенности воспаления, что может представлять собой общий основной путь, хотя ни одно из исследований не выявило каких-либо общих маркеров воспаления у пациентов с этими заболеваниями [76]. Определены общие факторы риска, которые только частично объясняют высокую распространенность сочетанной патологии (ГЭРБ, бронхиальная астма, ожирение и др.), и предполагаемые патофизиологические механизмы, согласно которым каждое заболевание стимулирует развитие другого сопутствующего состояния или ухудшает контроль над ним. Доказано, что при повышении ИМТ пропорционально снижается давление нижнего

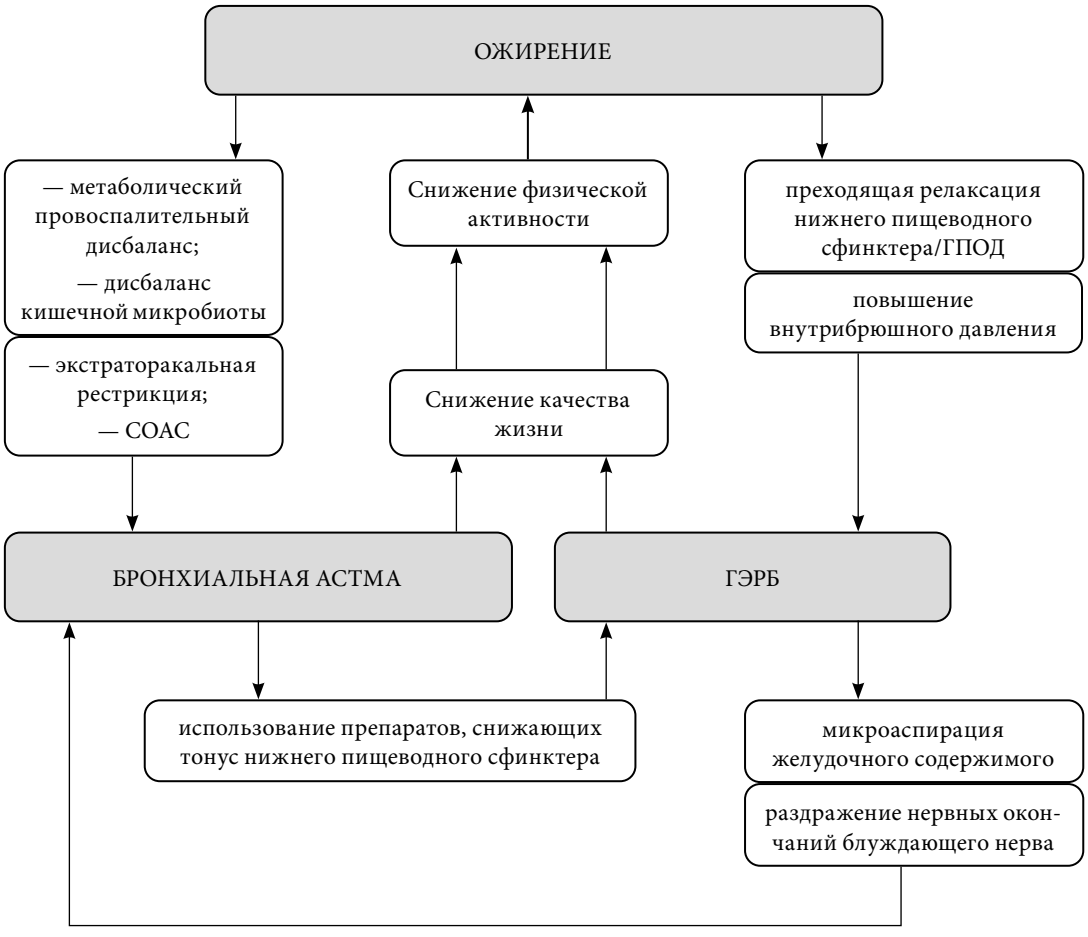

Рисунок 1.
Схема взаимосвязи ГЭРБ, ожирения и бронхиальной астмы.

пищеводного сфинктера, а также повышается индекс DeMeester, отражающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение суток. Известно, что ожирение является одной из причин рефрактерности к проводимой терапии ГЭРБ [25]. На рисунке 1 показана схема взаимосвязи ГЭРБ, ожирения и бронхиальной астмы.

Основными направлениями лечения ГЭРБ являются изменение образа жизни, медикаментозное лечение и хирургическое вмешательство. Известно, что нормализация веса улучшает и/или устраняет ГЭРБ и астму, лечение ГЭРБ улучшает контроль над астмой, хотя и не приводит к потере веса, и хотя эти заболевания не изучались в совокупности, выявление и лечение этих заболеваний оказывает положительное влияние на контроль над каждым из них [76, 80–84].

Заключение

Увеличение продолжительности жизни, которое наблюдается в мире, включая и нашу страну, сопровождается увеличением лиц, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, что ассоциируется с ухудшением качества жизни, высоким риском госпитализаций и летальностью [50, 59, 81, 82]. Учёт наличия у пациента хронических заболеваний в рамках ко/поли/мультиморбидности необходим для принятия решения при выработке стратегии ведения пациента в условиях первичного звена здравоохранения.

В структуре мультиморбидности на долю ГЭРБ приходится 4,9% [6]. ГЭРБ связана с повышенным риском развития эзофагита, стриктур пищевода, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [15, 19, 83]. В исследованиях, посвященных влиянию ожирения и ГЭРБ, показано, что существуют общие и двунаправленные механизмы, которые стимулируют развитие астмы и/или ухудшают течение заболевания, что в целом приводит к снижению качества жизни пациентов [85–88]. Остается открытым вопрос о том, является ли сочетание ГЭРБ, ожирения и бронхиальной астмы полиморбидностью, коморбидностью или мультиморбидностью. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении. И, несмотря на то, что взаимосвязь между этими заболеваниями до конца не изучена и существует много пробелов в понимании этих взаимосвязей, важно выявлять сопутствующие заболевания, поскольку именно они могут быть причиной резистентности к проводимой терапии, формировать неблагоприятный прогноз их течения. Бесспорным остается и тот факт, что модифицируемые факторы риска, и в первую очередь избыточная масса тела/ожирение, напрямую связаны с частотой возникновения гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюкс-индуцированной астмы, поэтому даже не имя полного представления об их взаимосвязи врачебное сообщество должно вести пропаганду здорового образа жизни среди пациентов вне зависимости от наличия/отсутствия указанных патологических состояний.

Литература | References

1. Nurgazizova A. K. Origin, development and modern interpretation of the concepts of «comorbidity» and «polymorbidity». *Kazan Medical Journal*. 2014;95(2):292–296. (InRuss.) EDN: SGXGID.

   Нургазизова А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность». Казанский медицинский журнал. 2014;95(2):292–296. EDN: SGXGID.

2. Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.)

   Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66.

3. Harrison C., Henderson J., Miller G., Britt H. The prevalence of diagnosed chronic conditions and multimorbidity in Australia: A method for estimating population prevalence from general practice patient encounter data. *PLoS One*. 2017;12(3): e0172935. doi: 10.1371/journal.pone.0172935.

4. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Trukhmanov A. S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97.(In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

   Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

5. Monges H., Monges A., Bouillin P. Le reflux gastro-oesophagien [Gastroesophageal reflux]. *Mars Med*. 1952;89(4):208–17.

6. Fass R., Boeckxstaens G. E., El-Serag H. et al. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):55. doi: 10.1038/s41572-021-00287-w.

7. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57:267–285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z.

8. Katz P. O., Dunbar K. B., Schnoll-Sussman F. H., et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 20221;117(1):27–56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.

9. Nirwan J. S., Hasan S. S., Babar Z. U., et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *SciRep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.

10. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2021;72(1):21–28. doi: 10.32394/rpzh.2021.0145.

11. Nakov R., Velikova T., Dimitrova-Yurukova D. et al. Prevalence and Risk Factors of Gastroesophageal Reflux

Disease in Bulgaria: An Internet-Based Survey. *DigDis*. 2023;41(1):10–16. doi: 10.1159/000526355.

12. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710–7. doi: 10.1136/gut.2004.051821.
13. Li N., Yang W. L., Cai M. H. et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):582. doi: 10.1186/s12889-023-15272-z.
14. Katzka D. A., Kahrilas P. J. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020;371: m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786.
15. Maret-Ouda J., Markar S. R., Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324(24):2536–2547. doi: 10.1001/jama.2020.21360.
16. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. et al. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
17. Akimenko R. I., Khramtsova O. M., Khlynov I. B., Hetman T. A. Pilot study of the prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2018;15(5):651–657. (In Russ.) doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-651-657.

    Акименко Р. И., Хромцова О. М., Хлынов И. Б., Гитман Т. А. Пилотное исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальнойастмой. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018;15(5):651–657. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-651-657.
18. Azer S. A., Reddivari A. K.R. Reflux Esophagitis. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
19. Yuan S., Larsson S. C. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2022;37(7):747–754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z.
20. Mehta R. S., Nguyen L. H., Ma W. et al. Association of diet and lifestyle with the risk of gastroesophageal reflux disease symptoms in US women. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):552–554. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.7238.
21. Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175–82. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.176.
22. Corley D. A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2619–2628. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00849.x.
23. Song E. M., Jung H. K., Jung J. M. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *DigDisSci*. 2013;58(2):471–7.doi: 10.1007/s10620-012-2377-z.
24. Eusebi L. H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
25. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Trukhmanov A. S., Rumyantseva D. E. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory form of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):4–12. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh20189084-12.

    Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Румянцева Д. Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2018;90(8):4–12. doi: 10.26442/terarkh20189084-12.
26. Savina A. A., Feiginova S. I. The prevalence of obesity among the population of the Russian Federation: the period before the COVID-19 pandemic. *Social aspects of public health*. 2022;68(5). (In Russ.) doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.

    Савина А. А., Фейгинова С. И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19. Социальные аспекты здоровья населения. 2022;68(5). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-5-4.
27. Zhuravleva L. V., Filonenko M. V. Gastroesophageal reflux disease in persons with metabolic syndrome: features of treatment and modern approaches to treatment. *Modern gastroenterology*. 2018;4(102):90–95. (In Russ.) doi: 10.30978/MG-2018-3-90.

    Журавлева Л. В., Филоненко М. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц с метаболическим синдромом: особенности лечения и современные подходы к лечению. Современная гастроэнтерология. 2018;4(102):90–95. doi: 10.30978/MG-2018-3-90.
28. Wu J. C., Lai L. H., Chow D. K. et al. Concomitant irritable bowel syndrome is associated with failure of step-down on-demand proton pump inhibitor treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(2):155–160. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01627.x.
29. Ong J. S., An J., Han X. et al. Multitrait genetic association analysis identifies 50 new risk loci for gastro-oesophageal reflux, seven new loci for Barrett's oesophagus and provides insights into clinical heterogeneity in reflux diagnosis. *Gut*. 2022;71(6):1053–1061. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323906.
30. Kendall B. J., Macdonald G. A., Prins J. B., et al. Study of Digestive Health. Sex Differences in the Risk of Barrett's Esophagus Associated With the Metabolic Effects of Obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(9):795–800. doi: 10.1097/MCG.0000000000001307.
31. Iyer P. G., Kaul V. Barrett Esophagus. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1888–1901. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.032.
32. Marques de Sá I., Leal C., Silva J., et al. Prevalence of Barrett's esophagus in a Southern European country: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:939–943. doi: 10.1097/MEG.0000000000002315.
33. Rubenstein J. H., Chen J. W. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:1–14. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.006.
34. Zvenigorodskaya L. A., Khomeriki S. G.1, Shinkin M. V. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: clinical, functional and morfological features. *DoctorRu*. 2017;2(131):46–52. (In Russ.)

    Звенигородская Л. А., Хомерики С. Г., Шинкин М. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением: клинические, функциональные и морфологические особенности. Доктор.Ру. 2017; 2(131): 46–52.
35. de Mello Del Grande L., Herbella F. A.M., Katayama R. C. et al. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) Has a Central Role in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the Obese and it Correlates with Abdominal Circumference but Not with Body Mass Index (BMI). *ObesSurg*. 2020;30(4):1424–1428. doi: 10.1007/s11695-019-04345-x.
36. Alimi Y., Azagury D. E. Gastroesophageal Reflux Disease and the Patient with Obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(4):859–870. doi: 10.1016/j.gtc.2021.08.010.

37. Chhabra P., Ingole N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes. *Cureus*. 2022;14(8): e28563. doi: 10.7759/cureus.28563.
38. Genco A., Castagneto-Gissey L., Gualtieri L. et al. GORD and Barrett's oesophagus after bariatric procedures: multicentre prospective study. *Br J Surg*. 2021;108(12):1498–1505. doi: 10.1093/bjs/znab330.
39. Sharples A. J., Mahawar K. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Long-Term Outcomes of Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *ObesSurg*. 2020;30(2):664–672. doi: 10.1007/s11695-019-04235-2.
40. Garcia-Rio F., Alvarez-Puebla M. J., Esteban-Gorgojo I. et al. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):262–271. doi: 10.18176/jiaci.0316.
41. Grasemann H., Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2021;37:18–21. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.004.
42. Tashiro H., Shore S. A. Obesity and severe asthma. *Allergol Int*. 2019;68(2):135–142. doi: 10.1016/j.alit.2018.10.004.
43. Fukutomi Y., Taniguchi M., Nakamura H. et al. Association between body mass index and asthma among Japanese adults: risk within the normal weight range. *International archive so allergy and immunology*. 2012;157(3):281–7. doi: 10.1159/000327555.
44. Glushkova E. F., Shartanova N. V., Luss L. V. Obesity and bronchial asthma: clinical and allergological characteristics. *RMZH*. 2018;8(I):4–8. (In Russ.)

    Глушкова Е. Ф., Шартанова Н. В., Лусс Л. В. Ожирение и бронхиальная астма: клинико-аллергологическая характеристика. РМЖ. 2018;8(I):4–8
45. Zhu Z., Guo Y., Shi H. et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):537–549.
46. Miethe S., Karsonova A., Karaulov A., Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy ClinImmunol*. 2020;146(4):685–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
47. Sharma V., Cowan D. C. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Dec 18;21(12):46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.
48. Uksumenko A. A., Antonyuk M. V. Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):112–119. (In Russ.)

    Уксуменко А. А., Антонюк М. В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 71: 112–119.
49. Dixon A. E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018 Sep;12(9):755–767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
50. Althoff M. D., Ghincea A., Wood L. G., Holguin F., Sharma S. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):3877–3884. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.003.
51. Chichkova N. V., Gasparyan A. A., Gitel E. P. et al. Bronchial asthma in overweight and obese patients: assessment of the adipokine profile taking into account different fractions of adipose tissue. *Practical pulmonology*. 2019; 3: 4–9. (In Russ.)

    Чичкова Н. В., Гаспарян А. А., Гитель Е. П., и др. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани. Практическая пульмонология. 2019; 3: 4–9.
52. Koinis-Mitchell D., Kopel S. J., Dunsiger S., McQuaid E. L., Miranda L. G., Mitchell P., Vehse N., Jelalian E. Asthma and Physical Activity in Urban Children. *J Pediatr Psychol*. 2021 Aug 19;46(8):970–979. doi: 10.1093/jpepsy/jsab023.
53. Madeira L. N.O., Bordallo M. A.N., Borges M. A., Lopes A. J., Madeira I. R., Kuschnir F. C. Relations between asthma and obesity: an analysis of multiple factors. *Rev Paul Pediatr*. 2020 Nov 6;39: e2019405. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2019405.
54. Miliku K., Moraes T. J., Subbarao P. Obesity and asthma: the egg, the chicken, or both? *J Bras Pneumol*. 2023 Jan 13;48(6): e20220441. doi: 10.36416/1806-3756/e20220441.
55. Solovieva I. A., Sobko E. A., Demko I. V. et al. Bronchial asthma and obesity. *Therapeutic Archive*. 2017; 3: 116–120. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2017893116-120.

    Соловьева И. А., Собко Е. А., Демко И. В., и др. Бронхиальная астма и ожирение. Терапевтический архив. 2017; 3: 116–120. doi: 10.17116/terarkh2017893116-120.
56. Ahn K., Penn R. B., Rattan S. et al. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Complex Genetic Interplay among Atopic Dermatitis, Asthma, and Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J RespirCrit Care Med*. 2023;207(2):130–137. doi: 10.1164/rccm.202205-0951OC.
57. Grandes X. A., TalankiManjunatha R., Habib S. et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5): e24917. doi: 10.7759/cureus.24917.
58. Yadlapati R., Gyawali C. P., Pandolfino J. E. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):984–994. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
59. Larina V. N., Bondarenko A. A., Lunev V. I., Golovko M. G. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease as manifestations of polymorbidity. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;6(166):4–8.(In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-4-8.

    Ларина В. Н., Бондаренкова А. А., Лунев В. И., Головко М. Г. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как проявления полиморбидности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;6(166):4–8. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-4-8.
60. Havemann B. D., Henderson C. A., El-Serag H. B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654–1664. doi: 10.1136/gut.2007.122465.
61. Freuer D., Linseisen J., Meisinger C. Asthma and the risk of gastrointestinal disorders: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2022;20(1):82. doi: 10.1186/s12916-022-02283-7.
62. Shirai T., Mikamo M., Tsuchiya T. et al. Real-world effect of gastroesophageal reflux disease on cough-related quality of life and disease status in asthma and COPD. *Allergol Int*. 2015;64:79–83. doi: 10.1016/j.alit.2014.08.001.
63. Gatto G., Peri V., Cuttitta G. Gastroesophageal reflux symptoms and asthma severity. 7th United European Gastroenterology Week, Roma, Italy. (Abstract P0028) 1999.
64. Ruhl C. E., Everhart J. E. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study. *Gastroenterology*.1999;115: A92.
65. Mallah N., Turner J. M., González-Barcala F. J., Takkouche B. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1): e13655. doi: 10.1111/pai.13655.

66. Chatila A. T., Nguyen M. T., Krill T. et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *DisMon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.

67. Martynov V. L., Khairutdinov A. H., Kazarina N. V. A case of successful surgical treatment of reflux-associated bronchial asthma. *Pulmonology*. 2015;25(6):757–762. (In Russ.)

Мартынов В. Л., Хайрдинов А. Х., Казарина Н. В. Случай успешного хирургического лечения рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы. Пульмонология. 2015;25(6):757–762.

68. Vorotnikova N. A., Chernenkov Yu.V., Eiberman A. S. Gastroesophageal reflux disease and bronchoobstructive syndrome in children — «vicious circle» or comorbidity? *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;3(199):26–36. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36.

Воротникова Н. А., Черненков Ю. В., Эйберман А. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхообструктивный синдром у детей — «порочный круг» или коморбидность? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;3(199):26–36. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36.

69. Belmer S. V., Khavkin A. I., Privorotsky V. F. Cough and gastroesophageal reflux: complex interactions (part 2). Pediatrics. *The journal named after G. N. Speransky*. 2020;99(6):236–240. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-236-240.

Бельмер С. В., Хавкин А. И., Приворотский В. Ф. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 2). Педиатрия. Журналим. Г. Н. Сперанского. 2020;99(6):236–240. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-236-240.

70. Pomari C., Mauroner L., Paiano S. et al. Bronchial reacutization and gastroesophageal reflux: is there a potential clinical correlation? *AnnTranslMed*. 2016;4(16):304. doi: 10.21037/atm.2016.08.40.

71. Titova O. N., Kuzubova N. A., Kovaleva L. F. et al. Algorithm of diagnosis of gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma. *RMJ*. 2021; 29(3):8–12. (InRuss.)

Титова О. Н., Кузубова Н. А., Ковалева Л. Ф. и соавт. Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при бронхиальной астме. РМЖ. 2021; 29(3):8–12.

72. Simpson J. L., Scott R. J., Boyle M. J., Gibson P. G. Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):559–65. doi: 10.1164/rccm.200503-369OC.

73. Cundall M., Sun Y., Miranda C. et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1064–71. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.013.

74. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–32. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.

75. Paoletti G., Melone G., Ferri S. et al. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):52–58. doi: 10.1097/ACI.0000000000000705.

76. Gorban E. V., Gorban V. V., Svistun O. V. Features of respiratory inflammation in patients with bronchial asthma with comorbid gastroesophageal reflux disease. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2022;17(4):361–365. (InRuss.) doi: 10.14300/mnnc.2022.17087.

Горбань Е. В., Горбань В. В., Свистун О. В. Особенности респираторного воспаления у больных бронхиальной астмой с коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(4):361–365. doi: 10.14300/mnnc.2022.17087.

77. Košec A., Žaja O., Matovinović F. et al. Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;24(4):472–476. doi: 10.1055/s-0039-3402437.

78. Lang J. E. Contribution of comorbidities to obesity-related asthma in children. *Paediatr Respir Rev*. 2021;37:22–29. doi: 10.1016/j.prrv.2020.07.006.

79. Rogliani P., Sforza M., Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(1):47–55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000640.

80. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*. 2003;290(1):66–72. doi: 10.1001/jama.290.1.66.

81. Gupta S., Lodha R., Kabra S. K. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):887–892. doi: 10.1007/s12098-017-2484-0.

82. Wang R., Mihaicuta S., Tiotiu A. et al. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children — an up-to-date review. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101564. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101564.

83. Dong Y., Qi B., Feng X. Y., Jiang C. M. Meta-analysis of Barrett's esophagus in China. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8770–9. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8770.

84. Mkrtumyan A. M., Biryukova E. V., Stryuk R. I., Bindita P. L. Obesity is a disease that can be cured. *Medical advice*. 2007;2:51–55. (In Russ.)

Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Стрюк Р. И., Биндита П. Л. Ожирение — заболевание, которое можно вылечить. Медицинский совет. 2007;2:51–55.

85. Domingues G., Moraes-Filho J. P.P. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):525–533. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94.

86. Naumova L. A., Osipova O. N. Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance. *Modern problems of science and education*. 2016;5:105. (In Russ.)

Наумова Л. А., Осипова О. Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. 2016;5:105.

87. Livzan M. A., Lapteva I. V., Lyalyukova E. A. Gastroesophageal reflux disease: features of the course in persons with metabolic syndrome. *Medical advice*. 2014;13:10–13. (In Russ.)

Ливзан М. А., Лаптева И. В., Лялюкова Е. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у лиц с метаболическим синдромом. Медицинский совет. 2014;13:10–13.

88. Bastrykina V. A., Belous S. V., Shirinskaya N. V., Lyalyukova E. A. Risk factor modification as a preventive strategy for reducing mortality from malignant neoplasms of the digestive organs. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;9(205):53–57. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-53-57.

Бастрыгина В. А., Белоус С. В., Ширинская Н. В., Лялюкова Е. А. Модификация фактора риска, как профилактическая стратегия снижения смертности от злокачественных новообразований органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;9(205):53–57. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-53-57.