УДК 616.248+616.34-002+616-008.87+612.313.63+616-056.3+57.083.322

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

© *Фанис Рафисович Закиров, Маргарита Дмитриевна Шестакова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Фанис Рафисович Закиров — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zakirov93@mail.ru

РЕЗЮМЕ: Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмой в последние три-четыре десятилетия стала серьезной проблемой здравоохранения из-за частой инвалидизации и смертности пациентов. Бронхиальная астма относится к гетерогенным заболеваниям с многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих. В последние годы большое внимание уделяется значению дисбиотических изменений слизистой оболочки кишечника у детей с бронхиальной астмой. Предполагается ведущая роль микробиоты в возникновении и поддержки атопии у детей. Другими механизмами взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы является недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ожирение, эозинофильное и нейропептидное воспаление. Установление феноэндотипа БА во взаимосвязи с заболеваниями ЖКТ необходимо для назначения таргетного индивидуализированного лечения каждого пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; бронхиальная астма; желудочно-кишечный тракт; микробиота; аллергия.

BRONCHIAL ASTHMA AND DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN. THE MECHANISMS OF INTERCONNECTION

© *Fanis R. Zakirov, Margarita D. Shestakova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Fanis R. Zakirov — clinical resident of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: zakirov93@mail.ru

ABSTRACT: The high prevalence of asthma in the past three to four decades has become a serious public health problem due to the frequent disability and mortality of patients. Bronchial asthma refers to heterogeneous diseases with multifactorial conditioning and the interaction of numerous somatic and mental components. In recent years, much attention has been paid to the importance of dysbiotic changes in the intestinal mucosa in children with bronchial asthma.The leading role of microbiota in the emergence and support of atopy in children is assumed. Other mechanisms of the relationship of gastrointestinal diseases and bronchial asthma are undifferentiated connective tissue dysplasia, obesity, eosinophilic and neuropeptide inflammation. The establishment of the BA phenotype in relation to gastrointestinal diseases is necessary for the appointment of targeted individualized treatment for each patient.

KEY WORDS: children; bronchial asthma; gastrointestinal tract; microbiota; allergy.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваемости бронхиальной астмой (БА) в последние три-четыре десятилетия стала серьезной проблемой здравоохранения из-за неуклонного роста заболеваемости, утяжеления течения, частой инвалидизации и смертности пациентов [14, 49, 50]. В гиперреактивности бронхиальных структур, которая наблюдается

при БА, провоцирующую роль могут играть вирусные инфекции (риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы), бактериальные, микоплазменные инфекции и развитие сенсибилизации к ним [18, 36, 37, 45].

В последние годы отмечается не только рост распространенности аллергопатологии в детском возрасте, но и ее ранний дебют (первые дни и недели жизни), а также утяжеление течения и коморбидный характер, когда у пациента вместе с гастроинтестинальными регистрируются кожные или респираторные симптомы [10, 16, 37]. Отмечается более раннее начало БА у детей [14, 49]. При этом отправной точкой «аллергического марша» служит пищевая аллергия, а главными аллергенами у детей первых лет жизни являются, как правило, белки коровьего молока, формирование сенсибилизации к которым зависит от множества факторов, условно объединенных в 2 большие группы: наследственные и влияющие на характер иммунного ответа ребенка [19, 20, 42]. В то же время БА относится к гетерогенным заболеваниям с многофакторной обусловленностью и взаимодействием многочисленных соматических и психических составляющих [5, 13, 15, 16, 17]. Установление феноэндотипа заболевания необходимо для назначения таргетного индивидуализированного лечения каждого пациента [23]. В связи с этой концепцией особо актуальным является изучение взаимосвязи бронхиальной астмы с поражением желудочно-кишечного тракта [21].

ЦЕЛЬ

Целью данного обзора является описание основных механизмов взаимосвязи бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С помощью международных баз (PubMed, E-library, NCBI) проведен поиск литературы с помощью ключевых слов (дети / children, бронхиальная астма / bronchial asthma, желудочно-кишечный тракт / gastrointestinal tract, микробиота / microbiota, беременность / pregnancy, аллергия / allergy) за последние 10 лет. Найдено 23 174 источника. Для проведения литературного обзора отобран 71 источник.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наибольшее количество исследований по проблеме взаимосвязи бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей посвящено дисбиотическим изменениям слизистой оболочки кишечника при атопии и бронхиальной астме [32, 47, 56, 64, 70, 71]. Доказано влияние кишечной микробиоты на развитие атопии и формирование бронхиальной астмы через механизм «общего мукозального ответа» (представление антигена на одном участке слизистой оболочки стимулирует миграцию лимфоидных клеток в другие участки слизистой оболочки, формирующие иммунную реакцию на этих участках) [40, 44, 59, 61].

Более низкий уровень аллергизации и астмы сегодня связывают с воздействием разнообразия микробов в младенчестве. К этому относятся проживание в странах с преимущественно аграрной экономикой, наличие старших братьев и сестер, кормление грудью, тесный контакт с сельскохозяйственными животными, посещение дошкольных учреждений, потребление фермерского молока или загрязненной воды, тесный контакт с домашними собаками. Некоторые результаты исследований говорят о том, что снижение риска сенсибилизации не специфично для аллергенов, эффект воздействия которых наиболее выражен в первый год жизни, и этот эффект плохо коррелирует с концентрациями в окружающей среде образца животного аллергена, эндотоксина, мураминовой кислоты или эргостерола. То, что защита от аллергии или астмы часто ассоциируется с чем-либо, попавшим per os, позволяет предположить, что желудочно-кишечный тракт — это, по крайней мере, один участок, через который обеспечивается защита Эта гипотеза подкрепляется сообщениями о различиях в микробиоте кишечника у детей, у которых наблюдается аллергическая сенсибилизация, с меньшим количеством *Lactobacilli*, *Bacteroidetes* и *Bifidobacteria* и большим количеством *Clostridia* и *Enterococci* [65, 71].

Исследования на мышах убедительно подтверждают идею о том, что состав бактериальных сообществ желудочно-кишечного тракта может формировать развивающуюся иммунную функцию для стимуляции или защиты от аллергической сенсибилизации. Аллергическое воспаление дыхательных путей, вызванное сенсибилизацией и стимуляцией овальбумином (OVA), выражено ярче у мышей без

микробов по сравнению с таковым, наблюдаемым у мышей, не содержащих изогенных специфических патогенов, но это можно устранить путем переноса и колонизации микробиоты кишечника от мышей, не содержащих изогенных специфических патогенов, в свободных от микробов мышей, пока в раннем возрасте происходит колонизация. Данные о специфических бактериях, связанных с этим защитным эффектом, включают исследования, показывающие, что кормление смесью штаммов *Clostridium*, не содержащих специфических патогенов мышей BALB, вызывало размножение клеток Т-регуляторов в слизистой оболочке толстой кишки и снижение системной продукции иммуноглобулинов Е (IgE) после сенсибилизации OVA50. Пероральное лечение мышей BALB *Lactobacillus reuteri* также индуцировало размножение клеток Т-регуляторов в селезенке и средостении и уменьшило воспалительный ответ на стимулирование OVA в сенсибилизированных мышах. Обнаружено, что питание одним видом сегментированных нитчатых бактерий, было достаточно, чтобы вызвать размножение клеток Т-хелперов-17 (Th17), обеспечивающих защиту от аллергенов на слизистых оболочках, в собственной пластинке мышей [41, 51, 54, 57].

Исследование на мышах показало, что прямое потребление бактерий не является абсолютно необходимым, чтобы вызвать глубокие изменения в микробиоме кишечника, которые, в свою очередь, вызывают изменения в иммунной системе. Рацион питания с высоким содержанием ферментируемых волокон изменяет соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в кишечнике, повышает уровень циркулирующих короткоцепочечных жирных кислот и, благодаря изменению их уровня в организме, у дендритных клеток повышается способность стимулировать эффекторную функцию клеток Т-хелперов типа 2 (Th2), защищая от аллергического воспаления легкие. Авторы пришли к выводу, что эти данные предполагают клеточный механизм для оси кишечник — костный мозг — легкие в контроле воспаления дыхательных путей [67].

Помимо формирования риска аллергической сенсибилизации, микробиота кишечника также может формировать реакцию на вирусную инфекцию дыхательных путей в младенческом возрасте. Важность таких инфекций в раннем возрасте для развития астмы была показана в исследованиях происхождения астмы у детей. В исследовании принимали участие дети, рожденные от родителей с аллергией или астмой. Среди этих детей заболевание вирусной инфекцией дыхательных путей, особенно той, которая связана с риновирусом, на первом году жизни было связано с более чем 10-кратным увеличением риска астмы в возрасте 6 лет [55].

Эти идеи усиливают потенциальную важность исследований на животных, демонстрирующих взаимосвязь между микробиотой кишечника и реакцией на вирусную инфекцию. Микробиота кишечника регулирует иммунную защиту от респираторного гриппа А у мышей C57BL. Кормление детенышей мыши BALB *Lactobacillus casei* снизило титр вирусных копий в назальном секрете, повысило активность естественных клеток-киллеров легких и почти в три раза увеличило выживаемость. Пероральное введение *Lrhamnosus* мышам BALB также смодулировало респираторный противовирусный иммунитет, через активацию Toll-рецепторов. Наконец, на основании предыдущих наблюдений, выяснено, что тесный контакт с домашними собаками в первый год жизни защищает от аллергической сенсибилизации, и что содержание бактерий в домашней пыли в домах с домашними животными и без них отличается. Имеются исследования, демонстрирующие, что кормление мышей домашней пылью, где имеются собаки, ослабило как аллергическое, так и инфекционное воспаление в легких. Анализ микробиоты слепой кишки защищенных от аллергии мышей показал увеличение *Lactobacillus johnsonii*, которое при скармливании другим мышам защищало от аллергического и инфекционного воспаления легких. Хотя это исследование было сосредоточено на воздействии одного вида бактерий, извлеченного из слепой кишки мышей, которых кормили пылью из домов с собаками, результаты демонстрируют перспективу комбинированного подхода, основанного на открытиях и гипотезах, относительно понимания взаимоотношений в системе микробиом-хозяин при астме [48, 52, 58, 69].

Обобщая результаты проведенных исследований, можно предположить причинный путь, связывающий воздействие окружающей среды в раннем детстве с развитием аллергии и астмы: 1) воздействие окружающей среды формирует состав микробиоты кишечника; 2) микробиота кишечника формирует структурные и функциональные изменения иммунной системы; 3) изменения в иммунной системе формируют характер и интенсивность реакции организма на аллергены и вирусы;

4) имеются данные о том, что бактерии, принимаемые внутрь (per os или аэрогенно), служат своего рода адъювантом, индуцирующим толерантность к аллергенам, принимаемым per os или вдыхаемым. Эта гипотеза подтверждается недавним сообщением о том, что комменсальные бактерии защищают от сенсибилизации пищевого аллергена [71].

В младенчестве существует критическое так называемое «временное окно возможностей» для надлежащего образования микробиоты и иммунной системы. Следовательно, события раннего возраста, способные изменить состав микробиоты (кесарево сечение, изменение вагинальной микробиоты матери, искусственное вскармливание и т.д.) или нарушить взаимодействие микробиота–иммунитет, могут способствовать отклонению иммунитета в сторону атопии, и, соответственно, привести к формированию бронхиальной астмы [2, 35, 62]. Некоторые исследования свидетельствуют, что дисбактериоз микробной флоры кишечника в раннем возрасте у детей коррелирует с повышенным развитием астмы и сокращением четырех специфических бактериальных родов: *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Veillonella* и *Rothia*. Добавление этих 4 видов бактерий у мышей снизило заболеваемость астмой у их взрослого потомства за счет уменьшения рекрутирования нейтрофилов в легкие и снижения иммунного ответа Th1/Th17, связанного с тяжелой астмой человека. Вопрос о том, вызывает ли микробный дисбиоз в раннем возрасте, вызванный факторами окружающей среды, аллергическое заболевание или является следствием развития аллергического заболевания, остается неизвестным и требует дальнейших исследований [62].

Изменение микробного состава кишечника при атопии очень стойкое; кишечный микробиоценоз различен у здоровых и страдающих астмой пациентов более старшего возраста [33, 62, 68]. С помощью метода масс-спектрометрии показано, что для детей школьного возраста, страдающих БА средней степени тяжести, характерно снижение микробного разнообразия и уменьшение количества подавляющего большинства бактерий при нормальном содержании вирусов *Herpes simplex* (521,6287 ± 461,445 ком. Ед. при норме до 800 ком. Ед.); Эпштейна–Барр (0 ком. Ед. при норме до 260 ком. Ед.); цитомегаловируса (73, 60545 ± 265,9842 ком. Ед. при норме до 384 ком. Ед.). При этом отмечался избыточный рост только двух видов бактерий: *Ruminococcus* и *Streptococcus mutans* (анаэробы). При изучении взаимосвязи между количеством бактерий кишечной микробиоты и спектром сенсибилизации было установлено, что только количество *Ruminococcus* было взаимосвязано с наличием сенсибилизации к казеину (r = 0,53), сорнякам (r = 0,79) и злакам (r = 0,56), количество *Eubacterium* / *Cl. Coccoides* — с наличием сенсибилизации к сорнякам (r = 0,59), а количество *Eggerthella lenta* — с наличием сенсибилизации к злакам (r = 0,52). При этом количество таких микроорганизмов, как *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium ramosum*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Actinomyces viscosus*, *Rhodococcus*, *Bacteroides fragilis* не имело корреляционной зависимости со спектром сенсибилизации. Проведенные исследования позволяют сказать, что для детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести, характерно: 1) сниженное разнообразие кишечной микробиоты; 2) пониженное содержание основных изучаемых микробов кишечника при повышении только *Ruminococcus* и *Streptococcus mutans* (анаэробы); 3) наличие некоторых корреляционных взаимосвязей между состоянием микробиоты кишечника и спектром сенсибилизации, одновременное снижение количества лакто- и бифидобактерий, кишечной палочки и рост колоний условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и грибов может быть взаимосвязано с аллергическим воспалением и существенными изменениями в микроэлементном составе [28, 29, 32, 33]. Проведение сорбционной терапии у детей с бронхиальной астмой приводило к значимым изменениям кишечного микробиоценоза. Состояние кишечной микробиоты у обследованных детей характеризовалось снижением количества большинства представителей нормобиоты, отсутствием некоторых видов бактерий и избыточным ростом *Ruminococcus* (606,94 ± 45,95 и 568,90 ± 62,82, p = 0,05). При этом имела место тенденция к уменьшению частоты рецидивов после курса детоксикационной терапии адсорбентом [27, 31].

Последние данные свидетельствуют о том, что и тяжесть течения бронхиальной астмы зависит от состава и функции кишечного микробиома человека [68]. Более поздние бактериальные инфекции и связанные с ними нарушения микробиома кишечника могут способствовать патогенезу, персистенции и утяжелению астмы [53].

Взаимосвязь бронхиальной астмы и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей отечественными исследователями рассматривается также с позиций концепции недифференцированной дисплазии соединительной ткани [7]. Как бронхиальная астма [16, 17, 24], так и хронический гастродуоденит, заболевания желчевыводящих путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [8, 22, 26, 60], связаны с различными фенотипами недифференцированной дисплазии соединительной ткани и рассматриваются как органные проявления дисплазии. Общими звеньями патогенеза являются наследственные дефекты белков соединительнотканного каркаса бронхов и пищеварительной трубки, особенности цитокинового статуса и воспалительных и аллергических реакций [8, 16, 17, 22, 24, 26, 60]. Гипотензивный нижний пищеводный сфинктер у больных с НДСТ может приводить как к кислотному, так и к некислотному рефлюксам, что приводит к ухудшению спирометрических параметров у пациентов с астмой, обострению астмы и снижению функции легких [1, 46]. Общим фактором риска развития БА и ГЭРБ является ожирение, при котором важнейшими механизмами являются изменение кишечной микробиоты, а также механическое и метаболическое действие жировой ткани [11, 25, 34, 43].

В последние годы активно изучаются единые патогенетические механизмы воспаления слизистых оболочек ЖКТ и респираторного тракта. Особый интерес вызывают эозинофильные воспаления ЖКТ и маркеры эозинофильного воспаления при БА и заболеваниях пищеварительного тракта [6, 9, 38, 39]. В последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита, который этиологически не связан с гастроэзофагеальным рефлюксом и устанавливается только по результатам гистологического исследования. Эозинофильный эзофагит характеризуется наличием в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении. Эта форма эзофагита требует совершенно другого, отличного от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лечебного подхода, в частности, назначения элиминационной диеты и топических глюкокортикостероидов [6]. Есть наблюдения, что наличие эозинофилов в пищеводе часто коррелируют с наличием эозинофилов дыхательных путей у детей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой [39]. Даже без признаков эозинофильного эзофагита, хронический эзофагит у детей на фоне бронхиальной астмы сопровождается более высоким уровнем IgE и более выраженными изменениями цитокинового и нейропептидного статусов, чем у детей без атопии [3, 4, 30, 63]. Корреляционные взаимосвязи между морфологическими и иммунологическими показателями у пациентов с атопией позволяют предположить значимую роль аллергического и нейропептидного воспаления слизистой оболочки пищевода у детей при БА [3, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с бронхиальной астмой отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем: как дыхательной, так и пищеварительной. Патогенез коморбидности может быть связан с изменениями микробиоты, наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани, общностью эозинофильного и нейропептидного статуса. Разные фенотипы БА требуют различного подхода к терапии. Ошибочная диагностика, отсутствие направленного лечения, полипрагмазия, влекут за собой возникновение осложнений, формирование инвалидности. Умение врача-педиатра диагностировать бронхиальную астму, используя современные клинические, лабораторные и инструментальные методы; консультации различных специалистов при коморбидных состояниях, совместно согласуя план наблюдения пациента с определением приоритетных патологических изменений со стороны органов и систем; а также терапию и исключение полипрагмазии; поможет избежать возникновения серьезных осложнений, инвалидизации пациентов, значительно улучшить качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н., Иванова И.И., Королюк Е.Г., Красненков В.Л., Березовский И.В. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(3): 7–14.
2. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Лаврова О.В., Хавкин А.И. Формирование пищевой аллергии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. В сб.: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные

проблемы абдоминальной патологии у детей». М.; 2019: 11–3.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е. и др. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103.
4. Демченкова О.А., Новикова В.П., Листопадова А.П., Петровский А.Н. Цитокиновый профиль при хроническом гастрите и дисплазии соединительной ткани у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 1 (125): 34–6.
5. Желенина Л.А., Галустян А.Н., Платонова Н.Б., Куропатенко М.В. Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте. Педиатр. 2016; 7(2): 47–56. DOI: 10.17816/PED7247-56.
6. Замятина Ю.Е. Современные представления об эозинофильном эзофагите. В сб: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 25–41.
7. Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., Сторожаков Г.И., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б., Бржеский В.В., Викторова И.А., Верещагина Г.Н., Высокогорский В.Е., Гендлин Г.Е., Горбунова В.Н., Глотов А.В., Гнусаев С.Ф., Громова О.А., Евсевьева М.Е., Кадурина Т.И., Карпов Р.С., Клеменов, А.В., Конев В.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. В сб.: Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. М.; 2010: 393–422.
8. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 25–30.
9. Карпеева Ю.С. Эозинофильный нейротоксин, как клинический биомаркер для оценки активности атопических заболеваний. Медицина: теория и практика. 2018; 3(S): 81–3.
10. Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у новорожденных. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 10–33.
11. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей, механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 62–83.
12. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е., Невская Е.В., Гурина О.П., Варламова О.Н. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 164–71.
13. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. Аллергология. 2004; (3): 27–31.
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
15. Нестеренко З.В. Бронхиальная астма у детей как аподиктическая модель коморбидного заболевания. В кн.: Воронцовские чтения. Материалы X юбилейной научно-практической конференции. СПб.; 2017: 97–102.
16. Нестеренко З.В. Бронхиальная астма у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани: особенности клинического течения, осложнения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(2–2): 280–2.
17. Нестеренко З.В. Коморбидность бронхиальной астмы у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(4): 208.
18. Нестеренко З.В. Острые респираторные заболевания у детей как причина ошибки диагноза бронхиальной астмы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(4): 143.
19. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 291.
20. Нестеренко З.В. Пищевая аллергия как вариант паттерна аллергических заболеваний у детей. В сб: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. СПб.; 2018: 67–76.
21. Нестеренко З.В. Пищевая форма бронхиальной астмы у детей. В сб: Современная педиатрия. Санкт-Петербург — белые ночи-2017 Материалы II Российского форума с международным участием. 2017: 96–7.
22. Нестеренко З.В.Современные аспекты диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. Terra Medica. 2016; 3:19.
23. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. EAACI-2018. Педиатр. 2019; 10(4): 103–10.
24. Нестеренко З.В., Нестеренко Е.Ю. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей. Украинский пульмонологический журнал. 2000; (S2): 65.
25. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. Микробиота кишечника и ожирение. В кн.: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Волынец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А.,

Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. М.; 2019: 336–47.
26. Новикова В.П., Демченкова О.А., Листопадова А.П., Азанчевская С.В., Петровский А.Н. Патология верхних отделов органов пищеварения у детей с дисплазией соединительной ткани. В сб.: Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа. Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием. 2018: 195–7.
27. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Павлова С.Е., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Возможности энтеросорбции при лечении подростков с бронхиальной астмой. В сб.: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. 2017: 296–306.
28. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Микроэлементный статус детей с бронхиальной астмой, проживающих в Санкт-Петербурге. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(6): 43–8.
29. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Турганова Е.А., Листопадова А.П. Микроэлементный статус подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 35–9.
30. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Гурина О.П., Варламова О.Н., Аничков Н.М., Невская Е.А. Морфологические признаки хронического эзофагита у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями взаимосвязаны с уровнем цитокинов и нейропептидов. В сб: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» 2019: 138–140.
31. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Косенкова Т.В., Турганова Е.А. Влияние коррекции микробиоты на частоту рецидивов бронхиальной астмы у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 73–4.
32. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. Профилактическая и клиническая медицина. 2017; (4–65): 30–4.
33. Сміян О.І. Взаємозв›язок мікроелементного, імунного гомеостазу та показників стану мікробіоценозу кишечнику при бронхіальній астмі у дітей. О.І. Сміян, В.О. Курганська, П.І. Січненко. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013; 4(1): 437–44.
34. Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015; (1–1): 14–6.
35. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В кн.: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Волынец Г.В., Гасилина Т.В., Гончар Н.В., Гурова М.М., Ермоленко К.Д., Ипполитов Ю.А., Калинина Е.Ю., Кафарская Л.И., Комарова О.Н., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Осмаловская Е.А., Ситкин С.И. и др. М.; 2019: 323–36.
36. Царев С.В., Хаитов М.Р. Респираторные вирусы и обострения бронхиальной астмы. Русский медицинский журнал. 2009; 17(2): 136–9.
37. Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Ильенкова Н.А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., исправленное и дополненное. М.; 2012: 182.
38. Шаповалова Н.С. Эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных нарушений (ЭГИН), биологическая терапия (обзор). Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 138–43.
39. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. Erkman J., Vaynblat A., Thomas K., Segal L.N., Levine J., Moy L., Greifer M., Giusti R., Shah R., Kazachkov M. Pediatric Pulmonology. 2018; (53): 1598–1603 DOI:10.1002/ppul.24180.
40. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life J. Allergy Clin Immunol. — 2001; (108): 516–20. DOI: 10.1067/mai.2001.118130.
41. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011; (331): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469
42. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 161.
43. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology (Bethesda). 2016; 31(2): 108–16. DOI: 10.1152/physiol.00045.2015.
44. Czerkinsky C. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans USA. 1987; (84): 2449–53.
45. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384(2): 691–702 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
46. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. Journal of asthma; 2016; 53: 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
47. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the

gut microbiome. Cell Host Microbe. 2015; 17(5): 592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007. PMID: 25974301; PMCID: PMC4443817.
48. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., Cox M.J., Brodie E.L., Havstad S.L., Zoratti E.M., Woodcroft K.J., Bobbitt K.R., Wegienka G., Boushey H.A., Lynch S.V. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(2): 410–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
49. Global Atlas of Asthma, EAACI. 2013; 179.
50. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018; 3
51. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 198–205.
52. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(13): 5354–9. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
53. Insel M., Kraft M. Bacteria in Asthma Pathogenesis. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88 DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.006
54. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell. 2009; 139(3): 485–98. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
55. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E., et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 (7): 667–72. DOI: 10.1164/rccm.200802-309OC.
56. Kang Y.B., Cai Y., Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. Allergol Immunopathol (Madr). 2017; 3(45): 305–9. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
57. Karimi K., Inman M.D., Bienenstock J., Forsythe P. Lactobacillus reuteri-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 186–93. DOI: 10.1164/rccm.200806-951OC.
58. Kitazawa H., Villena J. Modulation of Respiratory TLR3-Anti-Viral Response by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from Lactobacillus rhamnosus CRL1505. Front Immunol. 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00201.
59. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol. 2004; 4: 699–710. DOI: 10.1038/nri1439.
60. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. J Asthma. 2016; 53(3): 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
61. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. J Clin Immunol. 1987; 7(4): 265–76. DOI: 10.1007/BF00915547.
62. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. Curr Opin Pediatr. 2016; 26: 764–71. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000419.
63. Novikova V.P., Anichkov N.M., Nevskaia E., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Gurina O.P. et al. Morphological features of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104 (S3): A102–3.
64. Panzer A.R., Lynch S.V. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. Curr Opin Rheumatol. 2015; 4(7): 373–80. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000191.
65. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
66. Rosztóczy A., Makk L., Izbéki F., Róka R., Somfay A., Wittmann T. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. Digestion; 2010 (77): 218–24. DOI: 10.1159/000146083.
67. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014; 20: 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
68. Trueba A.F., Ritz T., Trueba G. The Role of the Microbiome in the Relationship of Asthma and Affective Disorders. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88. DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_13.
69. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed Lactobacillus casei Shirota. Clin Diagn Lab Immunol. 2004; 11: 675–9.
70. Yvonne J. Huang Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 5(13): 453–61.
71. Yvonne J., Huang A., Homer A. Microbiome in Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015; 1(135): 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11. 011.

REFERENCES

1. Apenchenko Yu.S., Gnusayev S.F., Rozov D.N., Ivanova I.I., Korolyuk Ye.G., Krasnenkov V.L., Berezovskiy I.V. Techeniye bronkhial'noy astmy v sochetanii

s gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu u detey. [The course of bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease in children]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018; 25(3): 7–14. (In Russian).
2. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V., Khavkin A.I. Formirovaniye pishchevoy allergii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma]. V sb.: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey". Moscow; 2019: 11–3. (In Russian).
3. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A.Ye., i dr. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detey. [Features of the immune response in children with atopy]. Pediatr. 2014; 5(4): 95–103. DOI: 10.17816/PED5495-103. (In Russian).
4. Demchenkova O.A., Novikova V.P., Listopadova A.P., Petrovskiy A.N. Tsitokinovyy profil' pri khronicheskom gastrite i displazii soyedinitel'noy tkani u detey. [Cytokine profile in chronic gastritis and connective tissue dysplasia in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2016; 1 (125): 34–6. (In Russian).
5. Zhelenina L.A., Galustyan A.N., Platonova N.B., Kuropatenko M.V. Vklad perinatal'nykh faktorov riska v formirovaniye fenotipov bronkhial'noy astmy v detskom vozraste. [Contribution of perinatal risk factors to the formation of phenotypes of bronchial asthma in childhood]. Pediatr. 2016; 7(2): 47–56. DOI: 10.17816/PED7247-56. (In Russian).
6. Zamyatina Yu.Ye. Sovremennyye predstavleniya ob eozinofil'nom ezofagite. [Modern ideas about eosinophilic esophagitis]. V sb: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. 2017: 25–41. (In Russian).
7. Zemtsovskiy E.V., Martynov A.I., Mazurov V.I., Storozhakov G.I., Anastas'yeva V.G., Belan Yu.B., Brzheskiy V.V., Viktorova I.A., Vereshchagina G.N., Vysokogorskiy V.Ye., Gendlin G.Ye., Gorbunova V.N., Glotov A.V., Gnusayev S.F., Gromova O.A., Yevsev'yeva M.Ye., Kadurina T.I., Karpov R.S., Klemenov, A.V., Konev V.P. i dr. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitel'noy tkani. [Hereditary disorders of connective tissue]. V sb.: Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov. Moscow; 2010: 393–422. (In Russian).
8. Ivanova I.I., Gnusayev S.F. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti zabolevaniy pishchevaritel'nogo trakta u detey i podrostkov s razlichnymi displasticheskimi fenotipami. [Clinical and functional features of diseases of the digestive tract in children and adolescents with various dysplastic phenotypes]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2018; 97(6): 25–30. (In Russian).
9. Karpeyeva Yu.S. Eozinofil'nyy neyrotoksin, kak klinicheskiy biomarker dlya otsenki aktivnosti atopicheskikh zabolevaniy. [Eosinophilic neurotoxin as a clinical biomarker for assessing the activity of atopic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(S): 81–3. (In Russian).
10. Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u novorozhdennykh. [Gastrointestinal manifestations of food allergy in newborns]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 10–33. (In Russian).
11. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronkhial'naya astma i ozhireniye u detey, mekhanizmy vzaimosvyazi. [Bronchial asthma and obesity in children, mechanisms of relationship]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 62–83. (In Russian).
12. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.Ye., Nevskaya Ye.V., Gurina O.P., Varlamova O.N. i dr. Sopostavleniya morfologicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovnem tsitokinov i neyropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 164–71. (In Russian).
13. Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V., Vasil'yeva I.A. Vliyaniye perinatal'nogo povrezhdeniya tsentral'noy nervnoy sistemy na formirovaniye i techeniye bronkhial'noy astmy u detey. [Influence of perinatal damage to the central nervous system on the formation and course of bronchial asthma in children]. Allergologiya. 2004; (3): 27–31. (In Russian).
14. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktiki». [National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy"]. 5-ye izd., pererab. i dop. Moscow: Original-maket; 2017. (In Russian).
15. Nesterenko Z.V. Bronkhial'naya astma u detey kak apodikticheskaya model' komorbidnogo zabolevaniya. [Bronchial asthma in children as an apodictic model of a comorbid disease]. V kn.: Vorontsovskiye chteniya. Materialy X yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. St. Petersburg; 2017: 97–102. (In Russian).
16. Nesterenko Z.V. Bronkhial'naya astma u detey s proyavleniyami displazii soyedinitel'noy tkani: osobennosti klinicheskogo techeniya, oslozhneniya. [Bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue dysplasia: clinical features, complications]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11(2–2): 280–2. (In Russian).
17. Nesterenko Z.V. Komorbidnost' bronkhial'noy astmy u detey s proyavleniyami displazii soyedinitel'noy tka-

ni. [Comorbidity of bronchial asthma in children with manifestations of connective tissue dysplasia]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(4): 208. (In Russian).
18. Nesterenko Z.V. Ostryye respiratornyye zabolevaniya u detey kak prichina oshibki diagnoza bronkhial'noy astmy. [Acute respiratory diseases in children as the cause of the error in the diagnosis of bronchial asthma]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61(4): 143. (In Russian).
19. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya i bronkhial'naya astma u detey. [Food allergies and bronchial asthma in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 291. (In Russian).
20. Nesterenko Z.V. Pishchevaya allergiya kak variant patterna allergicheskikh zabolevaniy u detey. [Food allergy as a variant of the pattern of allergic diseases in children]. V sb: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. St. Petersburg; 2018: 67–76. (In Russian).
21. Nesterenko Z.V. Pishchevaya forma bronkhial'noy astmy u detey. [Food form of bronchial asthma in children]. V sb: Sovremennaya pediatriya. Sankt-Peterburg — belyye nochi-2017 Materialy II Rossiyskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiyem. 2017: 96–7. (In Russian).
22. Nesterenko Z.V. Sovremennyye aspekty diagnostiki zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta u detey s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [Modern aspects of diagnostics of diseases of the gastrointestinal tract in children with connective tissue dysplasia]. Terra Medica. 2016; 3:19. (In Russian).
23. Nesterenko Z.V., Bulatova Ye.M., Lagno O.V. Formirovaniye novoy kontseptual'noy platformy v astmologii. [Formation of a new conceptual platform in astmology]. EAACI-2018. Pediatr. 2019; 10(4): 103–10. (In Russian).
24. Nesterenko Z.V., Nesterenko Ye.Yu. Rol' vrozhdennoy displazii soyedinitel'noy tkani v klinike bronkhial'noy astmy u detey. [The role of congenital connective tissue dysplasia in the clinic of bronchial asthma in children]. Ukrainskiy pul'monologicheskiy zhurnal. 2000; (S2): 65. (In Russian).
25. Novikova V.P., Gurova M.M., Khavkin A.I. Mikrobiota kishechnika i ozhireniye. [Gut microbiota and obesity]. V kn.: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Volynets G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Yermolenko K.D., Ippolitov Yu.A., Kalinina Ye.Yu., Kafarskaya L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaya Ye.A., Sitkin S.I. i dr. Moscow; 2019: 336–47. (In Russian).
26. Novikova V.P., Demchenkova O.A., Listopadova A.P., Azanchevskaya S.V., Petrovskiy A.N. Patologiya verkhnikh otdelov organov pishchevareniya u detey s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [Pathology of the upper parts of the digestive system in children with connective tissue dysplasia]. V sb.: Innovatsionnyye tekhnologii v meditsine detskogo vozrasta Severo-Kavkazskogo federal'nogo okruga. Materialy Severo-Kavkazskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. 2018: 195–7. (In Russian).
27. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Pavlova S.Ye., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Vozmozhnosti enterosorbtsii pri lechenii podrostkov s bronkhial'noy astmoy. [Possibilities of enterosorption in the treatment of adolescents with bronchial asthma]. V sb.: Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. 2017: 296–306. (In Russian).
28. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Mikroelementnyy status detey s bronkhial'noy astmoy, prozhivayushchikh v Sankt-Peterburge. [Trace element status of children with bronchial asthma living in St. Petersburg]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(6): 43–8. (In Russian).
29. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A., Listopadova A.P. Mikroelementnyy status podrostkov, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [Microelement status of adolescents with bronchial asthma]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(1): 35–9. (In Russian).
30. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.Ye., Gurina O.P., Varlamova O.N., Anichkov N.M., Nevskaya Ye.A. Morfologicheskiye priznaki khronicheskogo ezofagita u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami vzaimosvyazany s urovnem tsitokinov i neyropeptidov. [Morphological signs of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides]. V sb: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey" 2019: 138–140. (In Russian).
31. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.Ye., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A. Vliyaniye korrektsii mikrobioty na chastotu retsidivov bronkhial'noy astmy u detey. [The influence of microbiota correction on the frequency of bronchial asthma relapses in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 73–4. (In Russian).
32. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S.Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with bronchial asthma]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2017; (4–65): 30–4. (In Russian).
33. Smiyan O.I. Vzayemozv'yazok mikroelementnoho, imunnoho homeostazu ta pokaznykiv stanu mikro-

biotsenozu kyshechnyku pry bronkhial′niy astmi u ditey. [Relationship between microelement and immune homeostasis and indicators of the state of intestinal microbiocenosis in bronchial asthma in children]. O.I. Smiyan, V.O. Kurhans′ka, P.I. Sichnenko. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental′nykh medychnykh doslidzhen′. 2013; 4(1): 437–44. (In Russian).

34. Uspenskiy Yu.P., Balukova Ye.V., Baryshnikova N.V. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' u bol'nykh s ozhireniyem. [Gastroesophageal reflux disease in obese patients]. Poliklinika. 2015; (1–1): 14–6. (In Russian).
35. Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. Mikrobiota kishechnika kak epigeneticheskiy faktor formirovaniya pishchevoy allergii. [Intestinal microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies]. V kn.: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Volynets G.V., Gasilina T.V., Gonchar N.V., Gurova M.M., Yermolenko K.D., Ippolitov Yu.A., Kalinina Ye.Yu., Kafarskaya L.I., Komarova O.N., Kosenkova T.V., Novikova V.P., Osmalovskaya Ye.A., Sitkin S.I. i dr. Moscow; 2019: 323–36. (In Russian).
36. Tsarev S.V., Khaitov M.R. Respiratornyye virusy i obostreniya bronkhial'noy astmy. [Respiratory viruses and exacerbations of bronchial asthma]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 17(2): 136–9. (In Russian).
37. Chuchalin A.G., Abelevich M.M., Il'yenkova N.A. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika". [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"]. 4-ye izd., ispravlennoye i dopolnennoye. Moscow; 2012: 182. (In Russian).
38. Shapovalova N.S. Eozinofil'nyy gastrit v strukture eozinofil'nykh gastrointestinal'nykh narusheniy (EGIN), biologicheskaya terapiya (obzor). [Eosinophilic gastritis in the structure of eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIN), biological therapy (review)]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 138–43. (In Russian).
39. Airway and esophageal eosinophils in children with severe uncontrolled asthma. Erkman J., Vaynblat A., Thomas K., Segal L.N., Levine J., Moy L., Greifer M., Giusti R., Shah R., Kazachkov M. Pediatric Pulmonology. 2018; (53): 1598–1603 DOI:10.1002/ppul.24180.
40. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life J. Allergy Clin Immunol. 2001; (108): 516–20. DOI: 10.1067/mai.2001.118130
41. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011; (331): 337–41. DOI: 10.1126/science.1198469
42. Boitsova E.V., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Formation of food allergies in children born to mothers with bronchial asthma. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 161.
43. Cho Y., Shore S.A. Obesity, Asthma, and the Microbiome. Physiology (Bethesda). 2016; 31(2): 108–16. DOI: 10.1152/physiol.00045.2015.
44. Czerkinsky C. IgA antibody-producing cells in peripheral blood after antigen ingestion: evidence for a common mucosal immune system in humans USA. 1987; (84): 2449–53.
45. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014; 384(2): 691–702 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
46. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. Journal of asthma; 2016; 53: 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
47. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. Cell Host Microbe. 2015; 17(5): 592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007. PMID: 25974301; PMCID: PMC4443817.
48. Fujimura K.E., Johnson C.C., Ownby D.R., Cox M.J., Brodie E.L., Havstad S.L., Zoratti E.M., Woodcroft K.J., Bobbitt K.R., Wegienka G., Boushey H.A., Lynch S.V. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(2): 410–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.05.042.
49. Global Atlas of Asthma, EAACI. 2013; 179.
50. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2018; 3.
51. Herbst T., Sichelstiel A., Schar C., Yadava K., Burki K., Cahenzli J. et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184: 198–205.
52. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y., Peaper D.R., Ho J.H., Murray T.S., Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(13): 5354–9. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
53. Insel M., Kraft M. Bacteria in Asthma Pathogenesis. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88 DOI: 10.1016/j.iac.2019.03.006.
54. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., Brodie E.L., Shima T., Karaoz U. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell. 2009; 139(3): 485–98. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
55. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development

in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 (7): 667–72. DOI: 10.1164/rccm.200802-309OC.
56. Kang Y.B., Cai Y., Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. Allergol Immunopathol (Madr). 2017; 3(45): 305–9. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.004.
57. Karimi K., Inman M.D., Bienenstock J., Forsythe P. Lactobacillus reuteri-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 186–93. DOI: 10.1164/rccm.200806-951OC.
58. Kitazawa H., Villena J. Modulation of Respiratory TLR3-Anti-Viral Response by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from Lactobacillus rhamnosus CRL1505. Front Immunol. 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00201.
59. Kiyono H., Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol. 2004; 4: 699–710. DOI: 10.1038/nri1439.
60. Dua S., Mohan L. Lower esophageal sphincter pressures in patients of bronchial asthma and its correlation with spirometric parameters: a case-control study. J Asthma. 2016; 53(3): 289–94. DOI: 10.3109/02770903.2015.1088548.
61. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. J Clin Immunol. 1987; 7(4): 265–76. DOI: 10.1007/BF00915547.
62. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. Curr Opin Pediatr. 2016; 26: 764–71. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000419.
63. Novikova V.P., Anichkov N.M., Nevskaia E., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E., Gurina O.P. et al. Morphological features of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104 (S3): A102–3.
64. Panzer A.R., Lynch S.V. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. Curr Opin Rheumatol. 2015; 4(7): 373–80. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000191.
65. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., Kummeling I., Snijders B., Stelma F. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007; 56(5): 661–7. DOI: 10.1136/gut.2006.100164.
66. Rosztóczy A., Makk L., Izbéki F., Róka R., Somfay A., Wittmann T. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. Digestion; 2010 (77): 218–24. DOI: 10.1159/000146083.
67. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med. 2014; 20: 159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
68. Trueba A.F., Ritz T., Trueba G. The Role of the Microbiome in the Relationship of Asthma and Affective Disorders. In: Mark Lyte Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health. Ames, USA: Springer International Publishing AG; 2016: 263–88. DOI: 10.1007/978-3-319-20215-0_13.
69. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed Lactobacillus casei Shirota. Clin Diagn Lab Immunol. 2004; 11: 675–9.
70. Yvonne J. Huang Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 5(13): 453–61.
71. Yvonne J., Huang A., Homer A. Microbiome in Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015; 1(135): 25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011.