

СИНТРОПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

В.В. Горбань, И.В. Ковригина, Е.В. Горбань, Е.С. Каменева, О.В. Свистун

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

В обзоре освещены вопросы распространенности, патогенеза и клинических проявлений бронхиальной астмы (БА), коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Отмечены трудности диагностики триггеров экстраэзофагеальных симптомов. На основании большого количества клинических исследований в обзоре оценены возможности малоинвазивных методик выявления биомаркеров гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) в ротовой жидкости. При синтропии ГЭРБ и БА отмечена значительная роль и связь параметров респираторного оксидативного воспаления с нарушениями функций внешнего дыхания. Для подтверждения рефлюксного происхождения экстраэзофагеальных респираторных симптомов актуально применение малоинвазивных методик выявления билирубина и пепсина в ротовой жидкости, а для оценки активности респираторного стресса - определение его субстратов в крови. Дальнейшие исследования, направленные на определение нормативных концентраций субстратов ДГЭР в ротовой жидкости и маркеров оксидативного респираторного воспаления в крови, будут способствовать улучшению диагностики и терапии при синтропии БА и ГЭРБ в амбулаторной практике.

Ключевые слова: обзор; бронхиальная астма; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; коморбидность; малоинвазивные методы диагностики.

Для цитирования: Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., Каменева Е.С., Свистун О.В. Синтропия бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: патогенетические особенности и возможности малоинвазивной диагностики на амбулаторном этапе. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(2):25-34. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34

Контактное лицо: Виталий Васильевич Горбань, gorbanvv@mail.ru

SYNTROPY OF BRONCHIAL ASTHMA AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: PATHOGENETIC FEATURES AND POSSIBILITIES OF MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSTICS AT THE OUTPATIENT STAGE

V.V. Gorban, I.V. Kovrigina, E.V. Gorban, E.S. Kameneva, O.V. Svistun

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The review highlights the prevalence, pathogenesis and clinical manifestations of bronchial asthma (BA), comorbid with gastroesophageal reflux disease (GERD). Difficulties in diagnosing triggers of extraesophageal symptoms were noted. Based on a large number of clinical studies, the review assesses the possibilities of minimally invasive methods for detecting biomarkers of gastroesophageal reflux (GER) and duodenogastroesophageal reflux (DGER) in the oral fluid. With syntropy of GERD and BA, a significant role and relationship between the parameters of respiratory oxidative inflammation and impaired functions of external respiration was noted. To confirm the reflux origin of extraesophageal respiratory symptoms, it is important to use minimally invasive methods for detecting bilirubin and pepsin in the oral fluid, and to assess the activity of respiratory stress, the determination of its substrates in the blood. Further studies aimed at determining the normative concentrations of DGER substrates in the oral fluid and markers of oxidative respiratory inflammation in the blood will help improve the diagnosis and treatment of BA and GERD syntropy in outpatient practice.

Keywords: review, bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, comorbidity, minimally invasive diagnostic methods.

For citation: Gorban V.V., Kovrigina I.V., Gorban E.V., Kameneva E.S., Svistun O.V. Syntropy of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: pathogenetic features and possibilities of minimally invasive diagnostics at the outpatient stage. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):25-34. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34

Corresponding author: Vitaly V. Gorban, gorbanvv@mail.ru

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и бронхиальная астма (БА) характеризуются прогрессирующей распространённостью. Каждое из этих заболеваний с мультифакторным патогенезом сопровождается различными коморбидными состояниями, которые при синтропии БА и ГЭРБ осложняют течение основных болезней и значительно ухудшают качество жизни [1, 2].

К сожалению, патогенетические механизмы, связывающие БА и ГЭРБ, не являются окончательно изученными, что объясняет зачастую неправильную косиндромную диагностику, влияющую на выработку терапевтической стратегии. Однако рекомендуемые Лионским консенсусом [3] сложные и дорогие методы диагностики ГЭРБ, такие как рН-метрия, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения, не являются доступными на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Более того, методами рН-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не удаётся идентифицировать около 30% пациентов с очевидной ГЭРБ [4]. У больных ГЭРБ, коморбидной с БА, респираторное повреждение и внепищеводные симптомы даже без наличия изжоги и кислой регургитации провоцируют нарушения моторики и неэффективный клиренс пищевода. Повреждающими агентами помимо соляной кислоты могут быть пепсин и компоненты дуоденального содержимого [5].

Стремление к точной диагностике гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) нацеливает исследователей на определение суррогатных маркеров ДГЭР в ротовой жидкости или бронхоальвеолярном лаваже, а также на выявление дополнительных провокаторов оксидативного респираторного воспаления. Учитывая, что оксидативный стресс является одним из ведущих патогенетических звеньев инициации и пролонгации воспаления не только в слизистой оболочке (СО) респираторного тракта, но и в СО пищевода [6], возникает необходимость выявления показателей оксидативного воспаления в крови для воздействия на него при БА, коморбидной с ГЭРБ.

Принимая во внимание то, что в общей врачебной практике ГЭРБ нередко диагностируется неправильно [7], а эффективность антирефлюксной терапии при коморбидной БА остаётся ограниченной, актуальным и оправданным подходом является внедрение низкозатратных, малоинвазивных и доказательных методов выявления ДГЭР и респираторного оксидативного воспаления у больных БА с коморбидной ГЭРБ на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы и их синтропии

БА и ГЭРБ представляют собой серьёзную медико-социальную проблему, а их сочетанное течение характеризуется значительным снижением качества жизни, повышением частоты и длительности госпитализаций [8]. ГЭРБ, обусловленная эрозивным или неэрозивным повреждением СО дистального отдела пищевода, занимает лидирующую позицию по распространённости среди всех гастроэнтерологических заболеваний [9]. Планетарное распространение БА, затрагивающее более 300 млн человек по всему миру [10], достигает в Северной и Южной Америке и в Западной Европе, равно как и в Российской Федерации, от 20% до 40% [11, 12]. Учащение симптомов ГЭРБ связано с такими факторами риска, как женский пол, ожирение и возраст. Наиболее распространённым фенотипом ГЭРБ является не-эрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), наблюдаемая у 60–70% пациентов, в то время как эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) обнаруживается у 30% [13].

Исходя из определения ГЭРБ («симптомы или осложнения, возникающие в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод или за его пределы, в полость рта (включая гортань) или легкие») [14], данного Американской ассоциацией гастроэнтерологов, несомненным является триггерное воздействие ГЭРБ на развитие БА и других респираторных болезней [15, 16, 17, 18]. Основным патофизиологическим механизмом ГЭРБ считается учащение преходящих релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [19, 20].

Клиническая распространённость ГЭРБ у пациентов с БА составляет, по данным разных авторов, от 30 до 50% [20], варьируясь в разных популяциях в широких пределах от 30% до 90% [20]. При этом у пациентов с лёгкой и умеренной степенью тяжести БА частота выявления ГЭРБ составляет 21%, в то время как у пациентов с тяжелой БА — от 46% до 63% [21]. Это подтверждает роль ГЭРБ в качестве фактора риска тяжёлых обострений БА [21]. Известно, что у больных с БА и коморбидной ГЭРБ рефлюкс-эзофагит, по данным ЭГДС, диагностировали примерно у 1/3 пациентов. Оказалось, что при ГЭРБ, коморбидной с заболеваниями органов дыхания классических симптомов ГЭР, не было у 43–75% больных при наличии хронического кашля, у 40–60% — при БА, у 57–94% — при ЛОР-болезнях [8].

При этом ларинго-фарингеальный рефлюкс (ЛФР) отличается от классического ГЭР тем, что у большинства пациентов с кашлем, отсутству-

ют такие типичные симптомы ГЭРБ, как изжога и кислая регургитация [22]. Однако установление четкой причинно-следственной связи между ГЭРБ и сопутствующими респираторными заболеваниями является сложной задачей в повседневной практике [23]. Помимо изжоги и регургитации существуют внепищеводные проявления ГЭРБ, которые включают БА, хроническую обструктивную болезнь лёгких, хронический кашель [24, 25, 26], ЛФР, ларингит и синусит, дентальные эрозии [25, 27, 28, 29]. Эти атипичные проявления ГЭРБ, являясь объектом пристального внимания ученых и клиницистов, часто ставят диагностические и терапевтические проблемы и могут потребовать мультидисциплинарного подхода [20, 30]. Это особенно важно, когда у пациентов с экстраэзофагеальными симптомами отсутствуют симптомы изжоги и кислой регургитации.

Ассоциативные звенья патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы

Интерес к определению взаимовлияния БА и ГЭРБ растёт исходя из того, что пищевод и лёгкие, имея корневой эмбрио-кишечный филогенез и общую вегетативную нервную систему, могут демонстрировать сложные патогенетические взаимосвязи, включая рефлексно опосредованные респираторные симптомы. Причинно-следственные связи между ГЭРБ и БА имеют комплексный, сложный бидиректоральный реципрокный механизм [31]. Есть убедительные доказательства того, что ГЭРБ может привести к развитию БА [15]. В то же время имеются основания полагать, что БА может индуцировать функциональные и морфологические изменения НПС, которые могут привести к ухудшению течения ГЭРБ двумя механизмами: медикаментозным и механическим [8]. Считается, что антиастматические препараты, такие как бета-2 агонисты, вызывают расслабление гладких мышц, включая НПС [8]. Механические изменения связаны в основном с бронхообструктивным синдромом, который вызывает увеличение отрицательного внутригрудного плеврального давления, способствующего увеличению желудочно-пищеводного градиента давления и ГЭР. Пациенты с симптомами ГЭРБ могут иметь частые преходящие релаксации НПС, не вызванные глотанием, что приводит к повышению внутрижелудочного давления, превышающему давление в НПС и возникновению ГЭР. Частота преходящих релаксаций НПС, механизм которых не совсем ясен, составляет 48–73% от всех симптомов ГЭРБ [32].

Так или иначе, хорошо изученными и общепринятыми являются две теории респираторного повреждения при ГЭРБ: «теория рефлюкса» и «теория рефлекса» [8]. При этом к появлению респираторных симптомов по теории рефлюкса может привести высокий ГЭР даже с минимальной аспирацией, а по теории рефлекса — из-за стимулов, опосредованных ваго-вагальными рефлексам, в результате ацидификации дистальной эзофагеальной СО [20]. Аспирационные последствия, вызванные компонентами ДГЭР, могут приводить даже к острому респираторному дистресс-синдрому [20]. В этой связи необходимо отметить, что СО верхних фарингеальных отделов ЖКТ и ларинго-бронхиальной части дыхательной системы более уязвима к воздействию рефлюксного содержимого, чем СО нижней 1/3 пищевода. Экспериментальные исследования показали, что респираторное воспаление возможно при кратковременных (до 30 секунд) и нечастых (3 раза в неделю) эпизодах ГЭР. В то же время клинические наблюдения свидетельствуют о том, что эзофагеальная СО сохраняет рефрактерность при закислении пищевода на протяжении 4% временных суточных интервалов [3]. ЛФР в результате воздействия компонентов ДГЭР считается самой частой причиной внепищеводных проявлений ГЭРБ. При этом НСЛ не является единственным фактором повреждения гортани и бронхов. Нередкими возможными провокаторами респираторного воспаления являются пепсиноген и пепсин [5]. Пепсин инициирует воспалительные изменения в гортани, глотке, носовых пазухах [33].

Что касается длительного периода терапевтического использования ингибиторов протонной помпы (ИПП), то оказалось, что внепищеводные проявления часто персистируют на фоне кислотосупрессивной терапии [34]. При коморбидной БА это положение оказалось справедливым как для больных с ЭРБ, так и с НЭРБ [16]. В случае неконтролируемой астмы и в отсутствие клинических симптомов ГЭРБ нет причин для назначения ИПП [10, 35]. В таких ситуациях возникает необходимость иных терапевтических воздействий.

Особенности ночной бронхиальной астмы

Ночная астма часто не диагностируется. Ночное усиление респираторного воспаления, снижение плотности бета-2-адренорецепторов, изменение функции глюкокортикоидных рецепторов, усиление холинергического тонуса, связанное с бронхоконстрикцией, провоспалительный эффект мелатонина и факторы окружающей

среды могут играть важную роль в развитии ночных симптомов астмы [36]. Более того, многие состояния, включая ГЭРБ, могут способствовать развитию ночной астмы [36]. Поэтому при ГЭРБ, коморбидной с БА, необходимо обращать особое внимание на ночной ГЭР, который встречается примерно в 40% случаев [37] и является важным механизмом и независимым фактором развития экстраэзофагеальных осложнений, таких как БА [20, 38].

В норме достаточная запирающая активность верхнего пищеводного сфинктера препятствует высокому рефлюксу и появлению респираторных симптомов. Однако во время сна уменьшается слюновыделение, наблюдается увеличение выработки HCL и удлинение времени за кислнения пищевода, подавляется глотательный рефлекс и понижается тонус и НПС, и верхнего пищеводного сфинктера. Все эти изменения способствуют повреждению СО респираторного тракта. Более того, во сне претерпевают изменения такие механизмы клиренса, как первичная и вторичная перистальтика пищевода, которые способствуют проглоченной слюне достигать пищеводно-желудочного перехода и нейтрализовать HCL. Индуцированная актом глотания первичная перистальтика превалирует в период бодрствования в вертикальном положении человека. Во время сна, препятствующего глотанию, становится заметнее влияние вторичной перистальтики [20]. Поэтому преимущественно при ночной ГЭРБ обнаруживается связь между выраженностью симптомов и плохим контролем БА, а также наличием пепсина в выдыхаемом содержимом [39].

Нарушения функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с БА облегчает возникновение ГЭРБ [40]. Доказано, что снижение $ОФВ_1$ в ночное время связано с увеличением воспалительных маркеров в нижних дыхательных путях [36]. Результаты исследований, подтверждающие влияние ГЭР на клинические проявления и тяжесть течения БА [41, 42], сопрягаются с данными, касающимися связи возраста и сниженных показателей функции ФВД [42, 43]. Что касается результатов исследований ФВД у больных ГЭРБ с коморбидной БА, то они оказались неоднозначными, так как при наличии многочисленных изысканий у пациентов с доказанными заболеваниями лёгких у бессимптомных пациентов было проведено лишь несколько ис-

следований ФВД [44]. Имеются данные о том, что у пациентов с ГЭРБ возникают нарушения некоторых параметров ФВД даже при отсутствии респираторных симптомов. Так, в работе Nazemiyeh и соавт. было определено значительное уменьшение индекса Вотчалла-Тифно $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($p=0,01$) и снижение максимального среднего экспираторного потока ($p=0,008$) [45]. Отдельные работы продемонстрировали уменьшение объёма форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$) у пациентов без явлений микроаспирации после орошения СО пищевода слабым раствором HCL, что объяснимо вагально-опосредованным рефлексом. Эти данные свидетельствовали о том, что аспирация кислого содержимого не являлась единственной причиной бронхоспазма. В контексте подобных неопределённостей актуальными являются исследования возможной связи параметров ФВД с наличием пепсина и билирубина в ротовой жидкости у больных ГЭРБ с коморбидной БА.

Биомаркеры гастроэзофагеального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в ротовой жидкости при бронхиальной астме, коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Учитывая, что ГЭРБ является двигательным расстройством пищеводно-желудочного перехода [15], а щелочной или слабо щелочной рефлюкс, вторичный по отношению к ГЭРБ, может вызывать респираторные симптомы, перспективным является определение билирубина в ротовой жидкости [42, 43]. Присутствие билирубина в ротовой жидкости предположительно объяснялось следующими механизмами: 1) эндогенной продукцией в СО ротовой полости; 2) ДГЭР; 3) транссудацией из кровеносных сосудов. Отсутствие обнаружения билирубина в слюне исключило предположения об эндогенном происхождении и транссудации его из сыворотки крови [46] и нацелило исследователей на обнаружение билирубина, имеющего клиническое значение даже в минимальных концентрациях, в ротовой жидкости [42, 47]. Это особенно показано при наличии респираторных симптомов на фоне приема ИПП за счёт преобладания в рефлюктате неокислого дуоденального содержимого. Имеется подтверждение того, что концентрация желчных кислот в слюне более 1 ммоль/л является лучшим подтверждением диагноза ЛФР [46]. Необходимость определения аспирированных элементов дуоденального рефлюктата при ГЭРБ, коморбидной с БА, находит подтверждение в обнаруженной отрицательной корреляции между значениями общего билиру-

бина ротовой жидкости и параметрами форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ_1 и ОФВ_{25} при проведении теста с беродуалом. [41, 42, 48].

Как уже упоминалось, одним из вероятных провокаторов эзофагеального и респираторного воспаления помимо НСЛ считается пепсин, который инициирует воспалительные изменения в гортани, глотке и носовых пазухах [49]. Пепсин — фермент, секретируемый главными клетками тела желудка в виде таких зимогенов, как пепсиноген-1 и пепсиноген-2 [50]. Максимальная протеолитическая активность пепсина регистрируется в сильно кислой среде при pH 2,0, при pH, равной 3,0, пептическая активность составляет 72%, а при pH 5,0 — лишь 40% от максимальной [5]. Однако даже при pH, достигающем 6,5, сохраняется повреждающее действие пепсина на эзофагеальную и респираторную СО [5]. При уровне pH от 6,5 до 8,0 пепсин пребывает в стабильно неактивном состоянии, но его интрацеллюлярная реактивация возможна при обратной диффузии ионов водорода при закислении пищевода во время ГЭР или приёма кислых продуктов питания; необратимое ингибирование пепсин невозможно вплоть до уровня pH 8,0 [51]. При щелочном значении pH не только пепсин, но и желчные кислоты оказывают повреждающий эффект. Требуем внимания тот факт, что пепсин даже в незначительной концентрации (0,1 мг/мл) при pH 7,0 существенно влияет на профиль экспрессии 27 генов провоспалительных цитокинов, влияющих на канцерогенез [51].

Примечательно, что при ЛФР рефлюктат достигал верхнего пищеводного сфинктера, а затем и ларинго-фарингеальной СО даже при неизменном клиренсе пищевода. Эти факты подтверждают чувствительность эпителия дыхательных путей к провоспалительному воздействию слабокислого содержимого ГЭР с наличием пепсина [48]. На самом деле пепсин является не только биомаркером микроаспирации, но и индикатором появления симптомов из-за нерефлюксного локального раздражения повреждённой и медленно заживающей СО гортани и глотки. Не вызывает сомнений тот факт, что пепсин в составе кислого рефлюктата обладает более выраженным повреждающим эффектом на респираторный эпителий. Однако наличие пепсина в рефлюктате даже без НСЛ сопровождалось воспалением ларингеальной СО даже у пациентов на фоне приема ИПП [52]. Более того, оказалось, что в повреждении СО имеет значение не только протеолитическая активность пепсина, но и захват пепсина ларингеальным эпителием путем рецепторно-обусловленного эндоцитоза. Этот известный механизм цитолиза предусматривает разработку новых терапевти-

ческих подходов с применением антагонистов рецепторов и/или ингибиторов пепсина [53].

Доказательная база, подтверждающая роль пепсиногена и пепсина в провокации респираторного воспаления и симптомов БА, является обширной. В частности, у больных БА при наличии пепсина в мокроте по сравнению с его отсутствием симптомы со стороны дыхательной системы были более выраженными [16]. При этом для подтверждения кислотного ГЭР диагностическая ценность положительного теста с определением пепсина в ротовой жидкости была выше суточного pH-мониторирования [54, 55]. Ранее практиковалась методика выявления пепсина в респираторном содержимом, позднее — в мокроте [16]. При этом обнаружение пепсина в мокроте возможно с помощью ферментативных или иммунологических тест-систем. Ферментативные методики оказались недостаточно точными из-за трудностей со стандартизацией процесса и трактовкой результатов исследования. Поэтому иммунологические методики с использованием поликлональных и моноклональных антител оказались более приемлимыми [56]. Методики, позволяющие определять минимальное содержание пепсина в ротовой жидкости, являются предпочтительными.

До последнего времени исследования, обосновывающие возможность считать пепсин суррогатным биомаркером ГЭРБ, не остаются без внимания научного сообщества [30, 57]. Однако в некоторых работах не было выявлено существенной связи между значениями пепсина слюны и тяжестью клинических проявлений БА [41, 58]. Более того, в исследовании Race C. et al. было показано, что слюнный пепсин не является надежным инструментом для диагностики ГЭРБ [59]. Эти результаты предполагают двоякое толкование: либо сам по себе пепсин не является точным биомаркером респираторного поражения, либо хроническое воздействие даже незначительного количества аспирата может вызвать респираторное воспаление различной степени тяжести [48].

Что касается пепсиногена, то прямая корреляция пепсиногена-1 ротовой жидкости с atopическим анамнезом, а пепсиногена-2 — с респираторными симптомами в виде кашля и одышки, табакокурением, степенью полиморбидности и, напротив, обратная корреляция пепсиногена-1 со значениями ОФВ_1 /ФЖЕЛ и ФЖЕЛ после пробы с беродуалом позволяют полагать его маркером ГЭР и даже респираторного воспаления с бронхоспазмом [42].

С учётом значительного внимания научного сообщества к пепсину в качестве возможного суррогатного биомаркера ГЭР многие исследования были направлены на изучение потенци-

альной полезности обнаружения пепсина у людей, страдающих возможными респираторными проявлениями, вызванными ГЭРБ, такими как хронический кашель, бронхиальная астма. Однако, принимая во внимание все недавние публикации, очевидно, что данные по этому вопросу остаются противоречивыми, не позволяющими окончательно решить вопрос о текущей полезности обнаружения пепсина. Авторитетные исследования подтверждают, что выявление пепсина в мокроте является объективным подтверждением микроаспирации, связанной с ГЭР, особенно при наличии нетипичных проявлений ГЭРБ [20, 59, 60], и для подтверждения ЛФР [49]. Если признать пепсин в ротовой жидкости в качестве одного из главных суррогатных биомаркеров ГЭР [4, 17], его определение с уточнением нормативных значений [61, 62] можно рассматривать в качестве чувствительного, простого в исполнении, неинвазивного и экономически эффективного метода [57, 63, 64, 65], который можно использовать в качестве скрининга у пациентов [66] при невозможности выполнить рН-мониторинг [66]. Последние работы свидетельствуют о том, что определение пепсина ротовой жидкости, являясь альтернативным по отношению к инвазивным методам [42, 67, 68], имеет важное значение для диагностики различных типов коморбидной ГЭРБ, а также для дифференциальной диагностики между ГЭРБ и респираторными заболеваниями [55, 69] и для повышения эффективности лечения пациентов [58].

На данный момент было бы реалистично достигнуть консенсуса в отношении оптимального срока для сбора биологической жидкости (особенно при определении слюнного пепсина) и конкретных нормативных значений. Для решения этих вопросов подчеркивается актуальность дальнейших исследований, направленных на разработку малоинвазивных и эффективных методик выявления ГЭР в общей врачебной практике, то есть в месте первичного оказания медицинской помощи [70].

**Биомаркеры системной
(по показателям крови) и локальной
(по показателям ротовой жидкости)
активности оксидативного воспалительного
процесса у больных бронхиальной астмой,
коморбидной с гастроэзофагеальной
рефлюксной болезнью**

Многие из коморбидных заболеваний могут оставаться недиагностируемыми, если не учитывать важную роль воспаления в инициации и развитии различных сопутствующих

патологических процессов [2]. Экспозиция на эпителиальных клетках бронхов пепсина, соляной кислоты и желчных кислот индуцирует повышенную проницаемость СО, продукцию интерлейкинов, высвобождение воспалительных медиаторов и изменение в экспрессии генов при различных патофизиологических процессах [71]. В патогенезе БА, коморбидной с ГЭРБ, особую роль играет оксидативный стресс, который особенно актуален в развитии и прогрессировании аллергического фенотипа БА с формированием цитотоксических субстратов, повреждающих структуру биомембран. Он приводит к развитию выраженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе [6, 72]. Последняя включает многие ферментные и неферментные компоненты. Основную роль в защите биологических структур от окислительного стресса играют соединения, которые тормозят и ингибируют процессы образования свободных радикалов. Первая линия защиты от свободных радикалов представлена такими антиоксидантными ферментами как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза [73]. Для объективной оценки многокомпонентной антиоксидантной системы требуется комплексное определение состояния ферментного и неферментного звеньев, а также содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул. Важно, что интенсивность свободнорадикальных процессов при хронических бронхолегочных заболеваниях отражает не только тяжесть клинических проявлений, но и эффективность лечения при динамическом наблюдении.

У больных БА с коморбидной ГЭРБ была выявлена прямая корреляция возраста с активностью глутатионпероксидазы крови и отрицательная корреляция с SH белка крови, что является скорее регрессию компенсаторных реакций ферментативного и неферментативного звеньев, соответственно, антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса [74, 75, 76]. При этом отрицательная корреляция возраста и значений тиобарбитурового числа крови отражала сниженную интенсивность свободнорадикальных процессов [76]. Более того, подтверждением взаимосвязи клинических проявлений БА у пациентов с коморбидной ГЭРБ со степенью системного острого воспаления [77] являются положительные коррелятивные ассоциации концентрации С-реактивного белка (СРБ) с возрастом, индексом массы тела, а также экспираторной одышкой [42, 76]. При этом феномен более значительного повышения ФЖЕЛ после пробы с беродуалом у больных с низкими по сравнению с более высокими значениями СРБ нацеливает на перспективу более эффективной бронхолитической терапии у этой категории пациентов [42, 76, 78]. Значительные

положительные корреляции были обнаружены между высокочувствительным СРБ и наличием сопутствующей патологии ($p=0,048$) [79]. Анализируя наличие полиморбидности, провоцирующей развитие как БА, так и ГЭРБ [80], необходимо отметить, что количество болезней в расчёте на одного человека сопрягалось, во-первых, с более высокой степенью оксидативного воспаления (по 0% тиоловых групп крови) и, во-вторых, с активацией компенсаторной реакции ферментативного звена антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса как в крови, так и в слюне (по параметрам супероксиддисмутазы в крови и в слюне) [76]. При этом обнаруженная отрицательная корреляция между степенью полиморбидности и значением каталазы крови на фоне повышения других ферментов могла быть связана с дискретным истощением антиоксидантной защиты [75, 76]. Отрицательная корреляция между количеством болезней и концентрацией белка слюны объяснима изменением белкового состава слюны в ответ на внутрипищеводное воздействие гастроэзофагеального рефлюктата [81], приводящее к снижению предэпителиальной защиты СО пищевода [82].

По результатам недавних исследований, превалирование у пациентов БА с НЭРБ по сравнению с больными ЭРБ параметров SH и SH суммы белка крови отражает сохранность неферментативного звена антиоксидантной защиты [76]. Наоборот, статистически значимые прямые корреляции параметров окислительного метаболизма крови (К исх., К окисл., ИК тиолов, супероксиддисмутазы), и слюны (глутатионпероксидазы) у больных ЭРБ по сравнению с пациентами НЭРБ, отражают компенсаторную реакцию увеличения ферментативного звена и дисбаланс неферментативного тиолового звена антиоксидантной системы в условиях оксидативного стресса с вероятным снижением резистентности плазмы крови к действию прооксидантных факторов [76]. Более того, наличие кислого ГЭР по данным рН-метрии было сопряжено не только с возрастом, индексом массы тела, но и субстратами оксидативного воспаления (К исх. крови, ИК тиолов крови, супероксиддисмутазы крови), которые отражают напряжение компенсаторно-

го антиоксидантного ферментативного звена, а также ухудшение антиоксидантной защиты (снижение концентрации SH и SH суммы белка крови) [83]. Представленные данные отражают проявления окислительного стресса у больных БА с коморбидной ГЭРБ от его защитного до повреждающего эффектов и согласуются с положением о том, что улучшению контроля БА будут способствовать различные стратегии идентификации точных триггеров ГЭРБ для целенаправленной терапии [84, 85].

Заключение

У пациентов ГЭРБ с коморбидной БА диагностика потенциальных идентификаторов ДГЭР при наличии внепищеводных проявлений должна предусматривать использование малоинвазивных методик выявления пепсиногена, пепсина и билирубина в ротовой жидкости, ввиду их прямой корреляции с респираторными проявлениями и обратной связи с отдельными параметрами ФВД.

Активность оксидативного респираторного воспалительного процесса у больных БА, проявляющаяся дискретным дисбалансом определенных провоспалительных и антиоксидантных ферментов и ассоциированная с возрастом, степенью полиморбидности, стадией коморбидной ГЭРБ и уровнем СРБ, сопровождалась клиническими симптомами и нарушениями ФВД.

Дальнейшие исследования в отношении оптимального срока для сбора биологической ротовой жидкости, приемлимых и точных методов выявления субстратов ДГЭР и их нормативных концентраций в ротовой жидкости, а также в определении маркеров оксидативного респираторного воспаления при синтропии БА и ГЭРБ помогут выработать алгоритм диагностики и лечения данной коморбидности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Fuhlbrigge A, Lockett RF. Asthma and Comorbid Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3909-3910. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.007
2. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250
3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
4. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015;64(3):361-2. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307485
5. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assunção AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(2):184-91. doi: 10.1055/s-0033-1352504
6. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Васютин А.В., Солододова М.Е., Онучина Е.В., Тонких Ю.Л., и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной

- болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;115(3):17-20. eLIBRARY ID: 23342324
7. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(4):383-5. doi: 10.1586/17476348.2015.1060858
8. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(7):969-82. doi: 10.1586/17474124.2015.1042861
9. GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):561-581. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30408-X
10. *Global Initiative for Asthma*. Global strategy for asthma management and prevention 2022.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* 2017;27(4):75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
12. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589
13. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(2):243-251. doi: 10.1177/1756283X16681701
14. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28; quiz 329. doi: 10.1038/ajg.2012.444. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2013;108(10):1672. PMID: 23419381.
15. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев ГЛ., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., и др. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. *Фарматека*. 2018; 13:30-43. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.30-43
16. Lee AL, Button BM, Denehy L, Roberts S, Bamford T, Mu FT, et al. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir Care*. 2015;60(2):244-50. doi: 10.4187/respcare.03570
17. Johnston N, Ondrey F, Rosen R, Hurley BP, Gould J, Allen J, et al. Airway reflux. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1381(1):5-13. doi: 10.1111/nyas.13080
18. Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J, et al. Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut*. 2017;66(12):2057-2062. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313721
19. Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(2). doi: 10.1111/nmo.12920
20. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):176-191. doi: 10.1111/apt.14416
21. 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
22. Kurokawa R, Kanemitsu Y, Fukumitsu K, Takeda N, Tajiri T, Nishiyama H, et al. Reflux-related symptoms reflect poor asthma control and the presence of airway neuronal dysfunction. *Allergol Int*. 2022;71(3):318-324. doi: 10.1016/j.alit.2021.12.003.
23. Drug VL, Antoniu S, Oana BB, Arghir OC, Bancila I, Bataga S, et al. Romanian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of GERD-induced Respiratory Manifestations. *J Gastrointest Liver Dis*. 2022;31(1):119-142. doi: 10.15403/jgld-4196
24. Dy F, Amirault J, Mitchell PD, Rosen R. Salivary Pepsin Lacks Sensitivity as a Diagnostic Tool to Evaluate Extraesophageal Reflux Disease. *J Pediatr*. 2016;177:53-58. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.033
25. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-1360. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1458
26. Qureshi F, Asad H, Patel PS, Ramprasad A, Singh SP, Suman S, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Associated Chronic Cough: A Population-Based Analysis of Patient Presentations in the United States. *Cureus*. 2021;13(8):e17512. doi: 10.7759/cureus.17512.
27. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(1):71-91. doi: 10.1016/j.gtc.2012.11.004
28. Domingues G, Moraes-Filho JPP. GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A PRACTICAL APPROACH. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):525-533. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94
29. Kakaje A, Alhalabi MM, Alyousbashi A, Ghareeb A. Allergic rhinitis, asthma and laryngopharyngeal reflux disease: a cross-sectional study on their reciprocal relations. *Sci Rep*. 2021;11(1):2870. doi: 10.1038/s41598-020-80793-1
30. Iov DE, Bărboi OB, Floria M, Neamțu A, Iliescu R, Drug VL. Pepsin and the Lung-Exploring the Relationship between Micro-Aspiration and Respiratory Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pers Med*. 2022;12(8):1296. doi: 10.3390/jpm12081296.
31. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3877-3884. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.003
32. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2022. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 28722967.
33. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(6):7-13. doi: 10.5604/01.3001.0010.7194
34. Kawara F, Fujita T, Morita Y, Uda A, Masuda A, Saito M, et al. Factors associated with residual gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving proton pump inhibitor maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017;23(11):2060-2067. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.2060
35. Zheng Z, Luo Y, Li J, Gao J. Randomised trials of proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease in patients with asthma: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043860. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043860
36. Pinyochotiwong C, Chirakalwasan N, Collop N. Nocturnal Asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(2):78-88. doi: 10.12932/AP-231020-0986
37. Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yopez D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24917. doi: 10.7759/cureus.24917
38. Madanick RD. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):105-20. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.007
39. Emilsson ÖI, Benediktsdóttir B, Ólafsson Í, Cook E, Júlíusson S, Björnsson ES, et al. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respir Res*. 2016;17(1):115. doi: 10.1186/s12931-016-0431-7. Erratum in: *Respir Res*. 2016;17 (1):130. PMID: 27646537; PMCID: PMC5029098.

40. Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, Corlateanu A, Ioan IC, Bikov A. 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
41. Hunt EB, Ward C, Power S, Sullivan A, Pearson JP, Lapthorne S, et al. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017;151(6):1272-1278. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.005
42. Горбань Е.В., Каменева Е.С., Горбань В.В. Перспективы внедрения неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с бронхиальной астмой. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):14-28. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28
43. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:119-134. doi: 10.2147/CEG.S121056
44. Bonacin D, Fabijanić D, Radić M, Puljiz Ž, Trgo G, Bratanić A, et al. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):CR271-5. doi: 10.12659/msm.882731
45. Nazemiyeh M, Nouri-Vaskeh M, Somi MH, Saeedi E, Sharifi A. Lung function parameters in patients with gastroesophageal reflux without respiratory symptoms: a case-control study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(4):287-291. PMID: 31749916; PMCID: PMC6820839.
46. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(1):189-195. doi: 10.1111/coa.13643
47. Leem AY, Kim HY, Kim YS, Park MS, Chang J, Jung JY. Association of serum bilirubin level with lung function decline: a Korean community-based cohort study. *Respir Res.* 2018;19(1):99. doi: 10.1186/s12931-018-0814-z.
48. Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, MacSharry J, Murphy DM. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation. *Open Respir Med J.* 2018;12:1-10. doi: 10.2174/1874306401812010001
49. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):234-9. doi: 10.1111/coa.12358.
50. Sole ML, Conrad J, Bennett M, Middleton A, Hay K, Ash-worth S, et al. Pepsin and amylase in oral and tracheal secretions: a pilot study. *Am J Crit Care.* 2014;23(4):334-8. doi: 10.4037/ajcc2014292
51. Johnston N. Review article: uptake of pepsin at pH 7 – in non-acid reflux – causes inflammatory, and perhaps even neoplastic, changes in the laryngopharynx. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33 (Suppl. 1):1–71.
52. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(5):559-63. doi: 10.1016/j.otohns.2009.08.022.
53. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116(12):934-8. doi: 10.1177/000348940711601211
54. Rasijeff AMP, Jackson W, Burke JM, Dettmar PW. Does salivary pepsin measurement change diagnostic outcome in patients investigated by 24h pH monitoring? *Gut.* 2015;64:A287-A288. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309861.619.
55. Wang YJ, Lang XQ, Wu D, He YQ, Lan CH, et al. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Sub-types of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(1):74-84. doi: 10.5056/jnm19032
56. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(3):203-8. doi: 10.1177/000348941011900310
57. Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):2743-2752. doi: 10.1007/s00405-021-07201-w
58. Marshall S, McCann AJ, Samuels TL, Blair A, Bonne V, Johnston N, et al. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J Asthma Allergy.* 2019;12:155-161. doi: 10.2147/JAA.S205482
59. Race C, Chowdry J, Russell JM, Corfe BM, Riley SA. Studies of salivary pepsin in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(9):1173-1180. doi: 10.1111/apt.15138
60. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):102-11. doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
61. Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(6):417-9. PMID: 27118937; PMCID: PMC4843037.
62. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):385-391. doi: 10.1177/0194599817709430.
63. Strugala V, Woodcock AD, Dettmar PW, Faruqi S, Morice AH. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur Respir J.* 2016;47(1):339-41. doi: 10.1183/13993003.00827-2015.
64. de Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, Russo S, Franchi R, Furnari M, et al. Esophageal testing: What we have so far. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):72-85. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.72.
65. Du X, Wang F, Hu Z, Wu J, Wang Z, Yan C, et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):107. doi: 10.1186/s12876-017-0667-9
66. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015;64(3):373-80. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307049
67. Spyridoulas A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir Med.* 2015;109(8):963-9. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
68. Ocak E, Kubat G, Yorulmaz İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux. *Balkan Med J.* 2015;32(1):46-50. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15824.
69. Wu J, Ma Y, Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2022;13:1005404. doi: 10.3389/fphys.2022.1005404.
70. Landry V, Coburn P, Kost K, Liu X, Li-Jessen NYK. Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers in Airway Diseases: Toward Point-of-Care Applications. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:855250. doi: 10.3389/fmed.2022.855250.
71. Perotin JM, Whewey G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2101634. doi: 10.1183/13993003.01634-2021
72. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология.* 2017;27(2):262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
73. Budnevsky AV, Provotorov VM, Ovsyannikov ES, Filatova YI. Efficacy of Oxidative Stress Correction During Asthma Treatment. *International Journal of Biomedicine.* 2017;7(2):104-107. doi: 10.21103/Article7(2)_OA3.
74. Bullone M, Lavoie JP. The Contribution of Oxidative Stress

- and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2612. doi: 10.3390/ijms18122612.
75. Al-Khalaf MI, Ramadan KS. Oxidants and antioxidants status in bronchial asthma. *Asian J. Appl. Sci.* 2013;1(4):123-33.
76. 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. Vasconcelos LHC, Ferreira SRD, Silva MDCC, Ferreira PB, de Souza ILL, Cavalcante FA, et al. Uncovering the Role of Oxidative Imbalance in the Development and Progression of Bronchial Asthma. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6692110. doi: 10.1155/2021/6692110
78. Mishra V, Banga J, Silveyra P. Oxidative stress and cellular pathways of asthma and inflammation: Therapeutic strategies and pharmacological targets. *Pharmacol Ther.* 2018;181:169-182. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.011.
79. Ceylan E, Bulut S, Yilmaz M, Örün H, Karadağ F, Ömürlü İK, et al. The Levels of Serum Biomarkers in Stable Asthma Patients with Comorbidities. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019;18(1):27-37. PMID: 30848571.
80. Nandyal S, Suria S, Chogtu B, Bhattacharjee D. Risk of GERD with Diabetes Mellitus, Hypertension and Bronchial Asthma - A Hospital based Retrospective Cohort Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):OC25-OC29. doi: 10.7860/JCDR/2017/25571.10232
81. Loke C, Lee J, Sander S, Mei L, Farella M. Factors affecting intra-oral pH - a review. *J Oral Rehabil.* 2016;43(10):778-85. doi: 10.1111/joor.12429
82. Caruso AA, Del Prete S, Ferrara L, Serra R, Telesca DA, Ruggiero S, et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and Ph nose and salivary: proposal of a simple method outpatient in patients adults. *Open Med (Wars).* 2016;11(1):381-386. doi: 10.1515/med-2016-0069
83. Провоторов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И., Перфильева М.В. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2015;93(8):19-22.
84. Arteaga-Badillo DA, Portillo-Reyes J, Vargas-Mendoza N, Morales-González JA, Izquierdo-Vega JA, Sánchez-Gutiérrez M, et al. Asthma: New Integrative Treatment Strategies for the Next Decades. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(9):438. doi: 10.3390/medicina56090438.
85. Rameschandra S, Acharya V, Kunal, Vishwanath T, Ramkrishna A, Acharya P. Prevalence and Spectrum of Gastro Esophageal Reflux Disease in Bronchial Asthma. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):OC11-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/14760.6645

Информация об авторах

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbannv@mail.ru.

Ковригина Ирина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

Горбань Елена Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия; ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

Каменева Елена Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-3720-1346, Kamenevae@mail.ru.

Свистун Олеся Владимировна, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-2765-6328, osvistun83@gmail.com.

Information about authors

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Head of the chair of polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbannv@mail.ru.

Irina V. Kovrigina, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

Elena V. Gorban, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

Elena S. Kameneva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-3720-1346, Kamenevae@mail.ru.

Olesya V. Svistun, Assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-2765-6328, osvistun83@gmail.com.

Получено / Received: 05.03.2023

Принято к печати / Accepted: 20.03.2023