

ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, КОМОРБИДНОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОТКРЫТОЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ-НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. Горбань, Е.С. Каменева, В.В. Горбань*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. Респираторные проявления у больных бронхиальной астмой (БА) с коморбидной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) может провоцировать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) такими повреждающими агентами, как пепсиногены и билирубин.

Цель исследования — изучение клинических и функциональных особенностей ГЭРБ, коморбидной с БА, ассоциированных с наличием пепсиногена и билирубина в ротовой жидкости, для неинвазивной диагностики ДГЭР.

Методы. Были обследованы 29 больных с аллергическим фенотипом БА, коморбидной с ГЭРБ со средним возрастом $50,2 \pm 2,4$ года. Биохимическое исследование крови включало определение билирубина, С-реактивного белка, а также определение аллерген-специфического IgE. В жидкости ротовой полости колориметрической методикой изучали наличие билирубина, а иммунологическими исследованиями — содержание пепсиногена-1 и пепсиногена-2. При эзофагоскопии рефлюкс-эзофагит (РЭ) А–D степеней относили к эрозивной рефлюксной болезни, а изменения эзофагеальной слизистой оболочки (СО) N- и M-градации считали неэрозивной рефлюксной болезнью. Функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали по объему форсированного выдоха ($ОФВ_1$ в л/сек), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индексу Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), по динамике значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ до и после приема беродуала.

Результаты. У больных БА, коморбидной с ГЭРБ, наблюдалась выраженная полиморбидность. Наличие кашля и симптома «сдавления грудной клетки» ассоциировалось с возрастом, а частота «сдавления грудной клетки» — с увеличением индекса массы тела и снижением величины $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Выявленные ассоциации между повышением пепсиногена-1 и снижением показателей $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и ФЖЕЛ в ответ на ингаляцию беродуала, между увеличением в жидкости полости рта билирубина и уменьшением ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$ после приема беродуала отражают существенное влияние высокого ДГЭР на проявления БА.

Заключение. У больных БА с коморбидной ГЭРБ пепсиноген и билирубин в ротовой жидкости являются не только биомаркерами ДГЭР, но и идентификаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, биомаркеры ротовой жидкости, функции внешнего дыхания

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Горбань Е.В., Каменева Е.С., Горбань В.В. Перспективы внедрения неинвазивной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с бронхиальной астмой: одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование-наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(6): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28>

Поступила 18.06.2021

Принята после доработки 20.09.2021

Опубликована 28.12.2021

PROSPECTS IN NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA-RELATED GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A SINGLE-STAGE OPEN UNCONTROLLED NON-RANDOMISED OBSERVATIONAL STUDY

Elena V. Gorban, Elena S. Kameneva, Vitaliy V. Gorban*

Kuban State Medical University

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Respiratory symptoms of bronchial asthma (BA) comorbid with gastroesophageal reflux disease (GERD) may provoke duodenogastroesophageal reflux (DGER) via aggressive agents like pepsinogens and bilirubin.

Objectives. A clinical and functional study of the saliva pepsinogen and bilirubin-associated BA-comorbid GERD for non-invasive DGER diagnosis.

Methods. A total of 29 patients with an allergic BA phenotype, comorbid GERD and $50,2 \pm 2,4$ years mean age have been examined. Biochemical blood panel included bilirubin, C-reactive protein and allergen-specific IgE. Saliva bilirubin was estimated in colorimetry, and the pepsinogen-1, -2 content — in immunological tests. Grade A–D reflux oesophagitis (RO) in oesophagoscopy was assigned to erosive reflux disease, and grade N–M oesophageal mucosa (OM) lesions — to non-erosive reflux disease. External respiratory function (ERF) was assessed with forced expiratory volume (FEV_1 , L/s), forced vital capacity (FVC), Tiffeneau index (FEV_1/FVC), pre- and post-berodual FEF_1 and FVC dynamics.

Results. The BA–GERD patients were markedly polymorbid. Cough and chest tightness associated with age, and the tight chest rate — with a higher body mass index and lower FEV_1/FVC . The association between higher pepsinogen-I and lower FEV_1/FVC –FVC in response to inhaled berodual, as well as between higher saliva bilirubin and lower FVC– FEV_1 after berodual intake reflects a significant high-DGER effect on BA representation.

Conclusion. In BA–GERD patients, saliva pepsinogen and bilirubin are biomarkers of both DGER and respiratory inflammation with bronchospasm.

Keywords: bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, saliva biomarkers, external respiratory function.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Gorban E.V., Kameneva E.S., Gorban V.V. Prospects in non-invasive diagnosis of bronchial asthma-related gastroesophageal reflux disease: a single-stage open uncontrolled non-randomised observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(6): 14–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-14-28>

Submitted 18.06.2021

Revised 20.09.2021

Published 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В сложном этиопатогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) одним из ведущих факторов является нарушенная моторика пищевода. Дисмоторика пищевода-желудочного перехода и ухудшение клиренса пищевода провоцируют развитие эрозий и осложнений ГЭРБ, а также вовлечение респираторных отделов при ГЭРБ с коморбидной бронхиальной астмой (БА).

Значительная популяционная частота синтропии БА и ГЭРБ характеризуется неудовлетворительными терапевтическими результатами, касающимися респираторных проявлений и осложнений БА [1]. Необходимо отметить, что среди компонентов гастроэзофагеального рефлюктата не только HCl, но и пепсиноген, пепсин, ферменты поджелудочной железы, а также соли желчных кислот могут вызывать поражения респираторного тракта [2, 3]. При этом обоснованная необходимость определения субстратов пепсина в содержимом ротовой полости для диагностики разных вариантов ГЭРБ имеет ограничения в виде нечетких количественных критериев нормы и патологии [4], а также общепринятых и достаточно точных методик выявления пепсина в практической медицине [5].

Кроме пепсиногена и пепсина имеет перспективное значение определение билирубина в ротовой жидкости, потому что ГЭРБ является расстройством эзофагогастроуденальной моторики [6], а респираторные проявления может провоцировать неокислотный дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР) [7], вторичный по отношению к ГЭРБ [8]. Во многом из-за наличия коморбидности неточная диагностика ГЭРБ не является редкостью в клинической практике [9].

Многочисленные и разносторонние исследования не ограничивают необходимость изучения клинических и функциональных особенностей БА с коморбидной ГЭРБ, отражающих функции внешнего дыхания и ассоциированные с наличием таких биомаркеров ротовой жидкости, как пепсин и билирубин. Исходя из этого своевременным и актуальным является применение неинвазивной методики выявления субстратов

дуодено-гастрального рефлюктата на амбулаторном этапе.

Цель исследования — изучение клинических и функциональных особенностей ГЭРБ, коморбидной с БА, ассоциированных с наличием пепсиногена и билирубина в ротовой жидкости, для неинвазивной диагностики ДГЭР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено одномоментное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование-наблюдение.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты БА с коморбидной ГЭРБ в возрасте 18–65 лет.

Критерии невключения

БА 3-й стадии, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, сахарный диабет, инфекционные болезни, онкологические и психические заболевания, цирроз печени, постоперационные заболевания желудочно-кишечного тракта, беременность и лактация, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, а также ингибиторов протонной помпы последние 4 недели, табакокурение.

Критерии исключения

Отказ от исследования, выписка из стационара.

Условия проведения

В исследование были включены больные из пульмонологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2») с диагнозом «бронхиальная астма» (J82) с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) с эзофагитом (K21.0).

Продолжительность исследования

Обследование пациентов осуществлялось с ноября 2020 по март 2021 года.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам были проведены физикальное исследование, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), биохимические исследования крови, определение концентрации общего билирубина, пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в ротовой жидкости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), пульсоксиметрия.

Исходы исследования

Основной исход исследования

У больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаружена взаимосвязь пепсиногена-1 и пепсиногена-2 ротовой жидкости с клиническими симптомами и полиморбидностью, а также со сниженными параметрами ФВД.

Дополнительные исходы исследования

Выявлена ассоциация значений билирубина с пониженными величинами ФВД и с наличием одышки.

Анализ в подгруппах

Формирование подгрупп больных с БА проводилось в зависимости от наличия коморбидной эрозивной (ЭРБ) или неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ). В контрольную группу были включены больные с нормальной массой тела, без признаков ГЭР и без табакокурения.

Методы регистрации исходов

Бронхиальная астма была диагностирована на основании клинических симптомов, изменения ФВД, показывающих обратимость бронхиальной обструкции (12% или 200 мл объема форсированного выдоха за первую секунду — $ОФВ_1$), исследования аллерген-специфического IgE. Диагноз ГЭР определяли наличием изжоги или кислой регургитации (не реже 1 раза в неделю и на протяжении последнего года) и внепищеводных проявлений ГЭРБ (эпигастральная/загрудинная боль) [10].

Анализ крови биохимическим анализатором Konelab-20 заключался в определении таких показателей, как глюкоза, общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), альбумин, гамма-глутамин-транспептидаза (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинин, билирубин, СРБ, а также аллерген-специфический IgE.

В жидкости полости рта колориметрической методикой определяли билирубин с помощью анализатора Roche/Hitachi cobas с 701/702, вклю-

чавшего диагностический набор BILT2 *in vitro* в измерительном диапазоне 1,7–650,0 мкмоль/л (0,1–38,0 мг/дл) и соответствием значениям 17 мкмоль/л или 1,0 мг/дл. Пепсиноген-1 и пепсиноген-2 определяли количественно иммунологическими методами диагностики, включая тест-набор Architect PG I фирмы Abbott в качестве хемилюминесцентного иммуноанализатора на микрочастицах (СМИА).

Во время ЭГДС, ориентируясь на Лос-Анджелесскую классификацию [11], выделяли степени изменения эзофагеальной СО: N — нормальная СО (0 баллов); M — минимальное воспаление (0,5 балла); A — наличие одной продольной эрозии СО менее 5 мм длиной (1 балл); B — наличие более одной продольной эрозии СО более 5 мм длиной (2 балла); C — продольные и поперечные эрозии СО, занимающие менее 3/4 периметра пищевода (3 балла); D — продольные и поперечные эрозии СО, занимающие более 3/4 периметра пищевода (4 балла). При наличии рефлюкс-эзофагита (РЭ) степеней A–D диагностировали ЭРБ, а при наличии изменений СО пищевода N–M степеней диагностировали НЭРБ.

Оценку ФВД проводили с помощью спирометра MicroLab CareFusion с измерением значений $ОФВ_1$ (л/сек), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), $ОФВ_1$ до и после ингаляции беродуала. Содержание кислорода в крови (SpO_2) в процентах измеряли пульсоксиметром Ri-fox.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета размера выборки не проводилось.

Методы статистического анализа данных

Использовали программу Stat Soft, Inc — Statistica 10.0, а также Wizard-Statistics (США). Гипотезу нормальности распределения количественных показателей проверяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Ряды непрерывных количественных величин представлялись средним значением и его стандартным отклонением (M (SD) или средним значением и стандартной ошибкой среднего значения ($M \pm SEM$)). При наличии нормального распределения в группах сравнения использовался критерий Стьюдента с 95% доверительным интервалом ($p < 0,05$). Качественные дихотомические и порядковые данные представлялись в виде частот (n — число объектов с одинаковым значением и долей (%)). Оценку значимости статистических различий качественных категориальных признаков осуществляли с помощью хи-квадрат критерия (χ^2).

При проверке предположений о наличии равенства средних, медиан, дисперсий в группах для количественных показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и непараметрические критерии Краскала — Уоллиса, Манна — Уитни. Исходя из дискретного распределения биомаркеров ротовой жидкости у исследуемых больных зависимость их от изучаемых критериев анализировалась с применением непараметрических критериев. Линейную корреляцию осуществляли методом Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Были обследованы 29 больных (12 мужчин и 17 женщин) с диагнозом аллергического фенотипа БА с коморбидной ГЭРБ, средний возраст которых составлял $50,2 \pm 2,4$ года (женщин — $54,2 \pm 2,7$ года, мужчин — $48,3 \pm 4,4$ года), а также 10 пациентов контрольной группы (4 мужчины и 6 женщин) с аллергическим фенотипом БА без сопутствующих коморбидных болезней, средний возраст которых был $46,3 \pm 4,1$ года (женщин — $49,3 \pm 5,7$ года, мужчин — $44,2 \pm 7,3$ года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Основные результаты исследования

У больных с аллергическим фенотипом БА, коморбидной с ГЭРБ, наряду с изжогой (100%) и/или кислой регургитацией (69,5%) в порядке убывающей частоты выявлялись: одышка (82,7%), кашель (79,3%), ощущение сдавления грудной клетки (41,3%). Синдром дыхательной недостаточности (ДН) у 14 больных не превышал 1-й степени выраженности, у 5 больных ДН фиксировалась на уровне 2-й степени. У 37,7% больных был обнаружен положительный семейный аллергический анамнез. Табакокурение было зарегистрировано у 11 мужчин (35,6%) и у одной женщины (3,3%). В контрольной группе больных одышка отсутствовала, а положительный семейный аллергический анамнез был у 5 больных.

Большинство пациентов БА, коморбидной с ГЭРБ, имели превышение ИМТ: у пяти — избыточная масса тела, у 11 — 1-я степень ожирения, у 7 — 2-я степень ожирения. У 6 больных ИМТ был в нормальных пределах. Колебания ИМТ были в диапазоне от $22,4$ до $38,5$ кг/м², а средние значения ИМТ были сопоставимы у женщин ($30,7$ кг/м²) и мужчин ($31,8$ кг/м²).

У 22 больных с коморбидной БА при ЭГДС была выявлена НЭРБ (N- и M-степени), а у 7 —



Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.



Рис. 2. Характеристика полиморбидности у больных бронхиальной астмой с коморбидной ГЭРБ.
Fig. 2. Polymorbidity structure in GERD-comorbid bronchial asthma.

ЭРБ (А- и Б-степени). Однако между больными НЭРБ и ЭРБ не было статистически значимых клинических различий.

У пациентов БА с коморбидной ГЭРБ были обнаружены многочисленные заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (рис. 2).

В пересчете на одного пациента количество болезней равнялось 4,94. Так, четыре заболевания наблюдались у 6 пациентов, пять — у 13, шесть — у 3 и семь — у 7 пациентов. Что касается таких хронических заболеваний верхних дыхательных путей, как риносинусит, ринофарингит и ларингит, то одно заболевание наблюдалось у 6 пациентов, два — у 5, а три — у 13 больных. Число перечисленных заболеваний составило 1,85 в расчете на одного больного. Отсутствие сопутствующих коморбидных респираторных болезней наблюдалось только у 5 из 29 человек.

Вызывают интерес некоторые клинические сопоставления в исследуемой группе больных. Так, с увеличением возраста была определена прямая корреляция с такими симптомами, как кашель (коэф. Пирсона, $p = 0,015$; ANOVA, $p = 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,002$; χ^2 , $p = 0,001$) и ощущение сдавления грудной клетки (χ^2 , $p = 0,040$). Ощущение сдавления грудной клетки имело положительную корреляцию и со значением ИМТ (χ^2 , $p = 0,021$; тест Манна — Уитни, $p = 0,028$).

Сопоставление клинических особенностей и параметров ФВД между больными ЭРБ и НЭРБ с коморбидной БА не обнаружило статистически значимых различий величин показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ₁ после пробы с беродуалом. Однако в общей группе пациентов с БА,

коморбидной и с ЭРБ, и с НЭРБ, корреляция была отрицательной между возрастом, с одной стороны, и со значениями ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,001$), ОФВ₁ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,028$; χ^2 , $p < 0,001$), (рис. 3 а, б), а также с ФЖЕЛ после ингаляции беродуала (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,004$) (рис. 4).

Необходимо отметить, что и в стадии ремиссии БА с коморбидной ГЭРБ у 19 больных между ощущением «сдавления грудной клетки» определялась прямая корреляция со значением ИМТ (ANOVA, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,024$), но отрицательная — с величиной ОФВ₁/ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p = 0,048$), (рис. 5 а, б).

Ожидаемой явилась отрицательная категориальная корреляция наличия одышки и значения ФЖЕЛ (t-критерий, $p = 0,005$; коэф. ранговой корреляции, $p = 0,015$; тест Манна — Уитни, $p = 0,024$; χ^2 , $p = 0,030$).

Отдельного внимания заслуживало изучение взаимосвязи показателей ротовой жидкости (билирубина, пепсиногена-1, пепсиногена-2), рассматриваемых в качестве вероятных маркеров некислого ГЭР и ДГР, с клиническими признаками и параметрами ФВД. Оказалось, что у больных коморбидной БА между пациентами ЭРБ и НЭРБ значения пепсиногена-1 ($0,83 \pm 0,41$ против $0,22 \pm 0,05$ нг/мл), пепсиногена-2 ($1,99 \pm 0,78$ против $2,26 \pm 0,91$ нг/мл) и билирубина ($1,2 \pm 0,28$ против $0,91 \pm 0,18$ мкмоль/л) были без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Анализ содержания пепсиногена-1 в жидкости ротовой полости продемонстрировал прямую корреляцию с аллергическим анамнезом

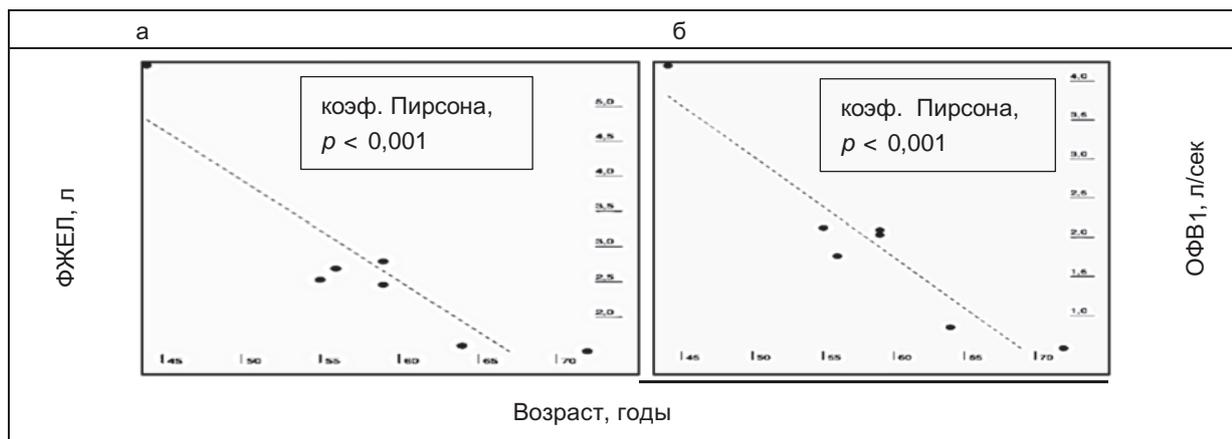


Рис. 3: а — отрицательная корреляция между возрастом и ФЖЕЛ, б — отрицательная корреляция между возрастом и ОФВ₁.
 Fig. 3 (a, b). Negative age vs. FVC and FEV₁ correlations.

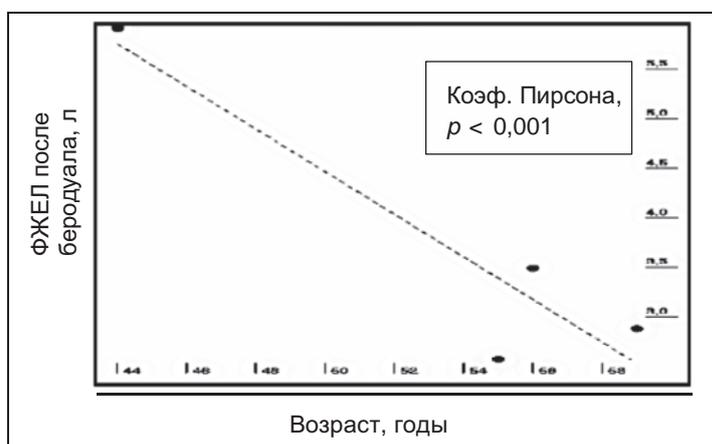


Рис. 4. Корреляция между ФЖЕЛ после ингаляции беродуала и возрастом.
 Fig. 4. Post-inhaled berodual age vs. FVC correlation.

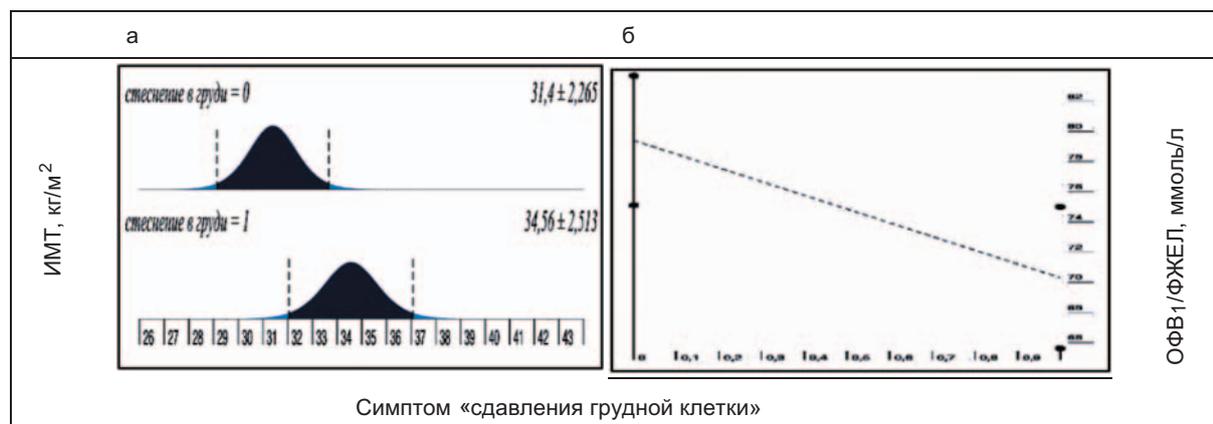


Рис. 5. а — взаимосвязь симптома «сдавления грудной клетки» со значением ИМТ, б — взаимосвязь симптома «сдавления грудной клетки» со значением ОФВ₁/ФЖЕЛ.
 Примечание: ANOVA, $p < 0,001$ (5 а); коэффициент Пирсона, $p = 0,048$ (5 б).
 Fig. 5 (a, б). Tight chest vs. BMI and FEV₁/FVC correlations.
 Note: ANOVA, $p < 0.001$ (5 a); Pearson's coefficient, $p = 0.048$ (5 b).

и обратную корреляцию с величиной ОФВ₁/ФЖЕЛ (табл.). Что касается пепсиногена-2 ротовой жидкости, то его содержание прямо коррелировало с наличием кашля, одышки, табакокурения, а также с полиморбидностью и имело отрицательную корреляцию с величиной ФЖЕЛ после ингаляции беродуала (табл.).

Дополнительные результаты исследования

Исследования наличия общего билирубина в жидкости ротовой полости позволили выявить определенные взаимосвязи: положительную корреляцию с симптомом одышки (коэф. Пирсона, $p = 0,011$; ANOVA, $p < 0,001$; тест Краскела — Уоллиса, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,001$), с одной стороны, и обратную корреляцию — с параметром ОФВ₁ (коэф. Пирсона, $p < 0,001$; t -критерий, $p < 0,001$; z -score, $p = 0,046$), (рис. 6 а, б), показателем ФЖЕЛ (коэф. Пирсона, $p = 0,011$) и значением ОФВ₁ после ингаляции беродуала (коэф. Пирсона, $p = 0,044$; χ^2 , $p = 0,033$), с другой стороны (рис. 7 а, б).

Обращает на себя внимание то, что содержание общего билирубина ротовой жидкости прямо коррелировало и с уровнем пепсиногена-1 (коэф. Пирсона, $p = 0,019$; тест Краскела — Уоллиса, $p = 0,024$), и с уровнем пепсиногена-2 (коэф. Пирсона, $p = 0,049$; χ^2 , $p = 0,002$), (рис. 8 а, б).

Более того, статистически значимая положительная корреляция была определена и между показателями пепсиногена-1 и пепсиногена-2 в ротовой жидкости (коэф. Пирсона, $p = 0,021$; χ^2 , $p = 0,012$).

Ни у одного больного контрольной группы в ротовой жидкости не было выявлено ни пепсиногена-1 и пепсиногена-2, ни билирубина.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в исследовании не наблюдалось. В каждом отдельном случае была сохранена анонимность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Среди больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаружена значительная полиморбидность, а также выраженность отдельных респираторных симптомов и снижение легочных объемов в зависимости от возраста и ИМТ. Наличие прямой корреляции пепсиногена-1 с аллергическим анамнезом, а пепсиногена-2 — с респираторными симптомами, и наоборот, отрицательной корреляции пепсиногена-1 и пепсиногена-2 с показателями ФВД, позволяет считать пепсино-

ген-1 и пепсиноген-2 маркерами некислотного ГЭР и провокаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом при БА с коморбидной ГЭРБ. Обратная корреляция концентрации билирубина с показателями ФВД, а также прямая корреляция с наличием одышки дают право рассматривать билирубин в качестве вероятного маркера ДГЭР.

Обсуждение основного результата исследования

Таким образом, у больных БА с коморбидной ГЭРБ обнаруживалась значительная полиморбидность (до 5 болезней на одного пациента), включая респираторные заболевания (до 2 на одного больного). Преимущественная клиническая симптоматика включала изжогу, кашель, одышку и «сдавление грудной клетки». Частоты кашля и стеснения в грудной клетке ассоциировались с возрастом, а частота симптома «сдавления грудной клетки» — с величиной ИМТ. Последнее обстоятельство отражает факт сопряженности провоспалительной адипозной активности, с одной стороны, с иммунными нарушениями и воспалительными изменениями респираторного тракта [12] и даже с гипераммониемией [13], с другой стороны. Все это стало побудительным мотивом для обозначения БА с ожирением в качестве одного из фенотипов БА [14–17].

Наши данные об обратных взаимосвязях между значениями возраста и величинами параметров, отражающих ФВД, а также снижение индекса Вотчала — Тиффно при наличии симптома «сдавления грудной клетки» подтверждают значение аспирации желудочного и дуоденального рефлюктата на выраженность клинических проявлений и степень тяжести БА [18] и согласуются с положением о возрастной зависимости снижения легочных объемов [19].

Выявленная ассоциация между концентрацией билирубина в ротовой жидкости и сниженными легочными объемами, отражающими ФВД, с наличием одышки еще нагляднее манифестируют значение ДГЭР при БА [18]. Исходя из этого, не подвергая сомнению необходимость ЭГДС, рН-мониторирования, импедансометрии для уточнения некислотного рефлюкса, считаем, что имеет большое клиническое значение выявление билирубина в жидкости ротовой полости [19] даже в минимальных концентрациях [8, 20]. Это особенно актуально при сохранении внепищеводных признаков ГЭР на фоне лечения блокаторами протонного насоса, а значит, подозрении на преобладание дуоденального рефлюктата над кислым [21].

Таблица. Взаимосвязь уровня пепсиногена ротовой жидкости с клиничко-функциональными изменениями
Table. Saliva pepsinogen relationship with clinical and functional states

Прямая корреляция		
Уровень пепсиногена-1	Наличие аллергического анамнеза	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,002$; тест Манна — Уитни, $p = 0,004$
Уровень пепсиногена-2	Наличие кашля	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,012$
	Наличие одышки	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,026$
	Наличие табакокурения	Коеф. ранговой корреляции, $p = 0,006$
	Среднее количество болезней у одного пациента	Коеф. Пирсона, $p = 0,027$; χ^2 , $p = 0,002$
Обратная корреляция		
Уровень пепсиногена-1	Значение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Коеф. Пирсона, $p < 0,001$; t-критерий, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,046$
Уровень пепсиногена-2	Значение ФЖЕЛ после ингаляции беродуала	Коеф. Пирсона, $p < 0,001$; χ^2 , $p = 0,014$

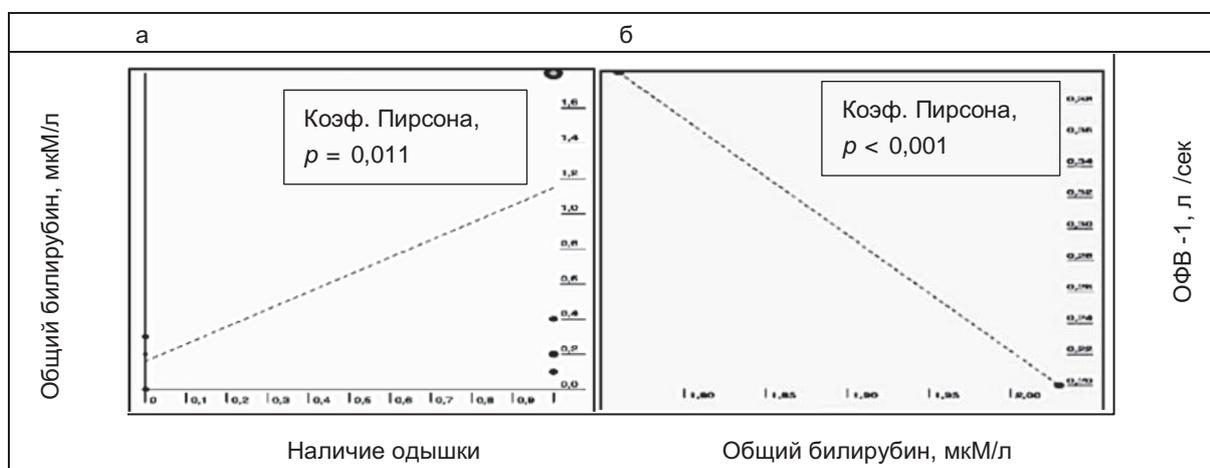


Рис. 6. а, б — коррелятивные отношения между наличием одышки и содержанием билирубина ротовой жидкости.

Fig. 6 (а, б). Dyspnoea–saliva bilirubin correlation.

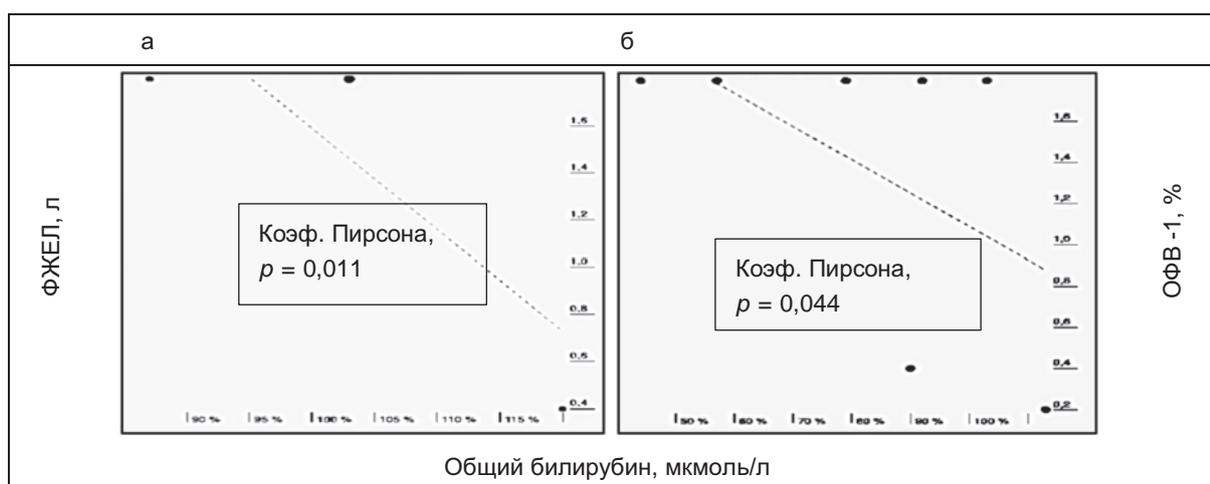


Рис. 7. а — обратная корреляция уровня общего билирубина ротовой жидкости с величиной ФЖЕЛ, б — обратная корреляция уровня общего билирубина ротовой жидкости с величиной ОФВ₁ после ингаляции беродуала.

Fig. 7 (а, б). Post-inhaled berodual total saliva bilirubin vs. FVC and FEV₁ negative correlations.

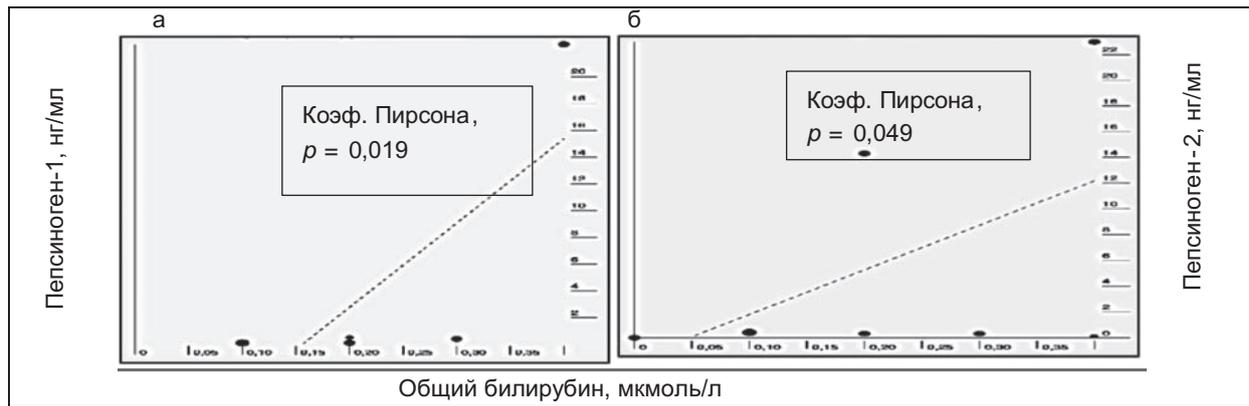


Рис. 8. а — прямая корреляция уровня билирубина с пепсиногеном-1, б — прямая корреляция уровня билирубина с пепсиногеном-2.

Fig. 8 (a, б). Bilirubin vs. pepsinogen-1, -2 direct correlation.

Обнаруженная нами прямая корреляция пепсиногена-1 и пепсиногена-2 ротовой жидкости с выраженностью клинических симптомов БА и, наоборот, отрицательная корреляция пепсиногена-1 с показателями ФВД позволяют считать пепсиноген биомаркером не только ГЭР, но и спазма бронхов. Данное положение подтверждается работами, в которых было определено, что усугублять воспаление бронхиального дерева и симптомы БА могут пепсин, пепсиногены, панкреатические энзимы и компоненты желчи [2]. При этом проявления БА у пациентов с обнаружением пепсина в ротовой жидкости по сравнению с его отсутствием были более выраженными [22]. Имеются исследования, в которых выявление пепсина в ротовой жидкости имело большее диагностическое подтверждение кислого рефлюкса по сравнению с суточным рН-мониторированием [23, 24]. Объективное подтверждение микроаспирации при ГЭР по наличию пепсина в ротовой жидкости находит отражение и в других авторитетных работах [25, 26].

Если считать субстраты пепсина суррогатными биомаркерами гастроэзофагеального рефлюкса [27, 28], то их обнаружение в жидкости ротовой полости можно считать чувствительным, неинвазивным и экономически эффективным методом [29–31], приемлемым для скрининга у больных [32] при невозможности проведения рН-мониторирования [4]. Исследования последних лет подтверждают альтернативное значение метода обнаружения пепсина по сравнению с инвазивными методиками [33, 34], что очень важно для дифференциальной диагностики разных фенотипов БА, а также фенотипов ГЭРБ, бронхолегочных заболеваний [24] и улучшения результатов лечения больных [35].

Ограничения исследования

Ограничение результатов исследования может быть связано с небольшой выборкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет считать пепсиноген-1, пепсиноген-2 и билирубин ротовой жидкости сочетанными биомаркерами дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и дополнительными провокаторами респираторного воспаления с бронхоспазмом. Пациентам с ГЭРБ и коморбидной БА для подтверждения внепищеводных проявлений ГЭР необходимо неинвазивными методами определять пепсиноген и билирубин в ротовой жидкости, которые правомерно считать потенциальными идентификаторами дуоденогастроэзофагеального рефлюкса и возможного фенотипа БА, коморбидной с ГЭРБ. Это имеет важное значение для улучшения диагностики и последующего лечения на амбулаторном этапе.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 39 от 13.10.2020 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 39 of 13.10.2020. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Harding S. M. Review article: reflux and asthma — mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(Suppl.1):43-47. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00817-8
- Asano K., Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1551–1553. DOI: 10.1056/NEJMe0900117
- Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 18(2): 184–191. DOI: 10.1055/s-0033-1352504
- Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J.Y., Woodcock A., Dettmar P., Mabary J., Knowles C.H., Sifrim D. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015; 64(3): 373–380. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
- Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 11(6):417–419. PMC4843037
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев ГЛ., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Дичева Д.Т., Бусарова Г.А. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений. *Фарматека.* 2018; 13: 30–43. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.13.30-43
- Saber H., Ghanei M. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 121–126. DOI: 10.2174/1874306401206010121
- De Corso E., Baroni S., Agostino S., Cammarota G., Mascagna G., Mannocci A., Rigante M., Galli J. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann. Surg.* 2007; 245(6): 880–885. DOI: 10.1097/01.sla.0000255574.22821.a1
- Meyer K.C. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2015; 9(4): 383–385. DOI: 10.1586/17476348.2015.1060858
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005; 54(5): 710–717. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Curjurić I., Imboden M., Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Haun M., Keidel D., Kumar A., Pons M., Rochat T., Schikowski T., Schindler C., von Eckardstein A., Kronenberg F., Probst-Hensch N.M. Common SIRT1 variants modify the effect of abdominal adipose tissue on aging-related lung function decline. *Age (Dordr).* 2016; 38(3): 52. DOI: 10.1007/s11357-016-9917-y
- Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Гипераммониемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением: механизмы ассоциации, частота выявления и возможности коррекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92(2): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562
- Carpaij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446
- Bates J.H.T., Poynter M.E., Frodella C.M., Peters U., Dixon A.E., Suratt B.T. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(Supplement 5): S395–S398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
- Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
- Tariq K., Schofield J.P.R., Nicholas B.L., Burg D., Brandsma J., Bansal A.T., Wilson S.J., Lutter R., Fowler S.J., Bakke, Caruso M., Dahlen B., Horváth I., Krug N., Montuschi P., Sanak M., Sandström T., Geiser T., Pandis I., Sousa A.R., Adcock I.M., Shaw D.E., Auffray C., Howarth P.H., Sterk P.J., Chung K.F., Skipp P.J., Dimitrov B., Djukanović R.; U-BIOPRED Study Group. Sputum proteomic signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 150: 66–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.008
- Hunt E.B., Ward C., Power S., Sullivan A., Pearson J.P., Laphorne S., O’Byrne P.M., Eustace J., Plant B.J., Maher M.M., MacSharry J., Murphy D.M. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017; 151(6): 1272–1278. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.005
- Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2018; 11: 119–134. DOI: 10.2147/CEG.S121056
- Leem A.Y., Kim H.Y., Kim Y.S., Park M.S., Chang J., Jung J.Y. 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

21. Tsoukali E., Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(3): 258–264. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.258
22. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S., Bamford T., Mu F.T., Mifsud N., Stirling R., Wilson J.W. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir. Care.* 2015; 60(2): 244–250. DOI: 10.4187/respcare.03570
23. Rasijeff A.M.P., Jackson W., Burke J.M., Dettmar P.W. PWE-172 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
24. Wang Y.J., Lang X.Q., Wu D., He Y.Q., Lan C.H., Xiao X., Wang B., Zou D.W., Wu J.M., Zhao Y.B., Dettmar P.W., Chen D.F., Yang M. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Subtypes of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26(1): 74–84. DOI: 10.5056/jnm19032
25. 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
26. Ciorba A., Bianchini C., Zuolo M., Feo C.V. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J. Clin. Cases.* 2015; 3(2): 102–111. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
27. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015; 64(3): 361–362. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307485
28. Johnston N., Ondrey F., Rosen R., Hurley B.P., Gould J., Allen J., DelGaudio J., Altman K.W. Airway reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1381(1): 5–13. DOI: 10.1111/nyas.13080
29. Strugala V., Woodcock A.D., Dettmar P.W., Faruqi S., Morice A.H. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(1): 339–341. DOI: 10.1183/13993003.00827-2015
30. de Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., Russo S., Franchi R., Furnari M., Tolone S., Bodini G., Bolognesi V., Bellini M., Savarino V., Marchi S., Savarino E.V. Esophageal testing: What we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(1): 72–85. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.72
31. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C., Zhang C., Tang J. 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
32. Hayat J.O., Yazaki E., Moore A.T., Hicklin L., Dettmar P., Kang J.Y., Sifrim D. Objective detection of esophagopharyngeal reflux in patients with hoarseness and endoscopic signs of laryngeal inflammation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(4): 318–327. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000011
33. Spyridoulas A., Lillie S., Vyas A., Fowler S.J. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir. Med.* 2015; 109(8): 963–969. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
34. 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
35. Marshall S., McCann A.J., Samuels T.L., Blair A., Bonne V., Johnston N., Koufman J. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J. Asthma. Allergy.* 2019; 12: 155–161. DOI: 10.2147/JAA.S205482

REFERENCES

1. Harding S. M. Review article: reflux and asthma — mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(Suppl.1):43–47. DOI:10.1016/s0002-9343(01)00817-8
2. Asano K., Suzuki H. Silent acid reflux and asthma control. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(15): 1551–1553. DOI: 10.1056/NEJMe0900117
3. Campagnolo A.M., Priston J., Thoen R.H., Medeiros T., Assunção A.R. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 18(2): 184–191. DOI: 10.1055/s-0033-1352504
4. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Yazaki E., Kang J.Y., Woodcock A., Dettmar P., Mabary J., Knowles C.H., Sifrim D. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2015; 64(3): 373–380. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307049
5. Sifrim D. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Reflux. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 11(6):417–419. PMC4843037
6. Mayev I.V., Kazyulin A.N., Yurenev G.L., Vyuchnova E.S., Lebedeva E.G., Dicheva D.T., Busarova G.A. Masks of gastroesophageal reflux disease. Results of 20-year observation. *Farmateka.* 2018; 13: 30–43 (In Russ., English abstract). DOI: dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.30-43
7. Saber H., Ghanei M. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Respir. Med. J.* 2012; 6: 121–126. DOI: 10.2174/1874306401206010121
8. De Corso E., Baroni S., Agostino S., Cammarota G., Mascagna G., Mannocci A., Rigante M., Galli J. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients

- submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann. Surg.* 2007; 245(6): 880–885. DOI: 10.1097/01.sla.0000255574.22821.a1
9. Meyer K.C. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2015; 9(4): 383–385. DOI: 10.1586/17476348.2015.1060858
 10. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005; 54(5): 710–717. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
 11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(8): 1900–1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
 12. Curjurić I., Imboden M., Bridevaux P.O., Gerbase M.W., Haun M., Keidel D., Kumar A., Pons M., Rochat T., Schikowski T., Schindler C., von Eckardstein A., Kronenberg F., Probst-Hensch N.M. Common SIRT1 variants modify the effect of abdominal adipose tissue on aging-related lung function decline. *Age (Dordr).* 2016; 38(3): 52. DOI: 10.1007/s11357-016-9917-y
 13. Kozhevnikova S.A., Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V. Hyperammonaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity: association mechanisms, detection rate and correction. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(2): 55–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562
 14. Carpij O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 42–49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446
 15. Bates J.H.T., Poynter M.E., Frodella C.M., Peters U., Dixon A.E., Suratt B.T. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(Supplement_5): S395–S398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW
 16. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018; 141(4): 1169–1179. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
 17. Tariq K., Schofield J.P.R., Nicholas B.L., Burg D., Brandsma J., Bansal A.T., Wilson S.J., Lutter R., Fowler S.J., Bakke, Caruso M., Dahlen B., Horváth I., Krug N., Montuschi P., Sanak M., Sandström T., Geiser T., Pandis I., Sousa A.R., Adcock I.M., Shaw D.E., Auffray C., Howarth P.H., Sterk P.J., Chung K.F., Skipp P.J., Dimitrov B., Djukanović R.; U-BIOPRED Study Group. Sputum proteomic signature of gastro-oesophageal reflux in patients with severe asthma. *Respir. Med.* 2019; 150: 66–73. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.008
 18. Hunt E.B., Ward C., Power S., Sullivan A., Pearson J.P., Lapthorne S., O'Byrne P.M., Eustace J., Plant B.J., Maher M.M., MacSharry J., Murphy D.M. The Potential Role of Aspiration in the Asthmatic Airway. *Chest.* 2017; 151(6): 1272–1278. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.005
 19. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2018; 11: 119–134. DOI: 10.2147/CEG.S121056
 20. Leem A.Y., Kim H.Y., Kim Y.S., Park M.S., Chang J., Jung J.Y. 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
 21. Tsoukali E., Sifrim D. The role of weakly acidic reflux in proton pump inhibitor failure, has dust settled? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(3): 258–264. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.3.258
 22. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S., Bamford T., Mu F.T., Mifsud N., Stirling R., Wilson J.W. Exhaled Breath Condensate Pepsin: Potential Noninvasive Test for Gastroesophageal Reflux in COPD and Bronchiectasis. *Respir. Care.* 2015; 60(2): 244–250. DOI: 10.4187/respcare.03570
 23. Rasijeff A.M.P., Jackson W., Burke J.M., Dettmar P.W. PWE-172 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
 24. Wang Y.J., Lang X.Q., Wu D., He Y.Q., Lan C.H., Xiao X., Wang B., Zou D.W., Wu J.M., Zhao Y.B., Dettmar P.W., Chen D.F., Yang M. 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
 25. 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
 26. Ciorba A., Bianchini C., Zuolo M., Feo C.V. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J. Clin. Cases.* 2015; 3(2): 102–111. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i2.102
 27. Vakil N. Salivary pepsin to diagnose GORD? *Gut.* 2015; 64(3): 361–362. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307485
 28. Johnston N., Ondrey F., Rosen R., Hurley B.P., Gould J., Allen J., DelGaudio J., Altman K.W. Airway reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1381(1): 5–13. DOI: 10.1111/nyas.13080
 29. Strugala V., Woodcock A.D., Dettmar P.W., Faruqi S., Morice A.H. Detection of pepsin in sputum: a rapid and objective measure of airways reflux. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(1): 339–341. DOI: 10.1183/13993003.00827-2015
 30. de Bortoli N., Martinucci I., Bertani L., Russo S., Franchi R., Furnari M., Tolone S., Bodini G., Bolognesi V., Bellini M., Savarino V., Marchi S., Savarino E.V. Esophageal testing: What we have so far. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(1): 72–85. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.72

31. Du X., Wang F., Hu Z., Wu J., Wang Z., Yan C., Zhang C., Tang J. 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
32. Hayat J.O., Yazaki E., Moore A.T., Hicklin L., Dettmar P., Kang J.Y., Sifrim D. Objective detection of esophagopharyngeal reflux in patients with hoarseness and endoscopic signs of laryngeal inflammation. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(4): 318–327. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000011
33. Spyridoulas A., Lillie S., Vyas A., Fowler S.J. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir. Med.* 2015; 109(8): 963–969. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.019
34. 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
35. Marshall S., McCann A.J., Samuels T.L., Blair A., Bonne V., Johnston N., Koufman J. Detection of pepsin and IL-8 in saliva of adult asthmatic patients. *J. Asthma. Allergy.* 2019; 12: 155–161. DOI: 10.2147/JAA.S205482

ВКЛАД АВТОРОВ

Горбань Е.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Каменева Е.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Горбань В.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за ее аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gorban E.V.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Kameneva E.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Gorban V.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Горбань Елена Витальевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Каменева Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>

Горбань Виталий Васильевич* — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Контактная информация: e-mail: gorbanvv@mail.ru; тел.: +7 (988) 246-34-12;

ул. Инициативная, д. 7, г. Краснодар, 350087, Россия.

Elena V. Gorban — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Elena S. Kameneva — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3720-1346>

Vitaliy V. Gorban* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Polyclinic Therapy with course of general medical practice (family medicine), Faculty of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Contact information: e-mail: gorbanvv@mail.ru; tel.: +7 (988) 246-34-12;

Initsiativnaya str., 7, Krasnodar, 350087, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author