

УДК: 616.248:616.33/32.9:616-08

Патогенетическая роль и клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, М.Г. Шкадова, Г. Шахбазиди

The pathogenetic role and clinical significance of gastroesophageal reflux in bronchial asthma

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, M.G. Shkadova, G. Shahbazidi

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, бронхиальная астма, ингибиторы протонной помпы

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным клиническим синдромом, характеризующимся неспецифической бронхиальной гиперреактивностью и воспалением [1]. Это широко распространенное заболевание, которым во всем мире страдает около 300 млн человек [2]. Триггеры и провоцирующие факторы при БА многочисленны и включают в себя вирусы, аллергены, гормоны, медикаменты, физические упражнения, стресс, курение, профессиональные вредные факторы, а также сопутствующие состояния, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), риносинуситы и ожирение. Роль этих триггеров и провоцирующих факторов у разных индивидуумов существенно отличается. ГЭР является триггером и/или коморбидным расстройством примерно у 75% больных с БА [3].

Взаимосвязь между бронхоспазмом и гастроэзофагеальным рефлюксом известна давно: она описана еще в 1892 г., когда известный врач УОслер впервые зафиксировал приступ удушья после приема пищи. Первый случай сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и БА был описан в начале XX века, тогда он был описан в

разделе «Редкий случай в клинической практике». В 1946 г. Мендельсон описал случай бронхоспазма, вызванного аспирацией желудочного содержимого в бронхи. В настоящее время в Монреальском консенсусе (2006), руководстве GINA (2009) и исследовании SICADA (2010) констатирована высокая распространенность сочетанной патологии, в частности, 32-84% больных БА страдают ГЭРБ [2]. Согласно результатам крупного популяционного исследования, проведенного в Тайване и охватившего 124 тысячи человек, комбинация БА и ГЭРБ отмечается в 2 раза чаще, чем изолированное течение БА [4]. Максимальный риск формирования ГЭРБ имеют больные БА в возрасте 18-44 года, минимальный – больные в возрасте старше 65 лет [4].

Проведенный систематический обзор показал, что у взрослых больных с БА рефлюксные симптомы наблюдаются в среднем в 59% случаев, избыточное кислотное воздействие на пищевод и грыжи

195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

пищеводного отверстия диафрагмы – в 51% случаев, рефлюкс-эзофагиты – у 37% больных [5]. Примерно у 41% больных симптоматика БА ассоциирована с ГЭР [6]. Даже при отсутствии у больных БА рефлюксных симптомов, в 61% случаев имеет место патологическая кислотная пищеводная экспозиция и ставится диагноз ГЭРБ [7].

Роль ГЭР как важного триггерного фактора при БА определена достаточно четко. Согласно обзору Европейского респираторного общества, при наблюдении за больными БА в течение 5-10 лет ночные рефлюксные симптомы были независимыми факторами риска дебюта БА у 16191 человека [8]. ГЭР рассматривается как значительный фактор риска для провоцирования обострений БА, а также как ключевой фактор при трудно контролируемой БА [3,9]. В то время как у многих пациентов с БА явную причину ее возникновения выявить не удастся, больные с рефлюкс-ассоциированной БА, отвечающие на антирефлюксную кислотоснижающую терапию, представляют собой отдельный фенотип БА, хотя в настоящее время и не существует надежного теста или биомаркера, идентифицирующего таких пациентов. Более того, у многих пациентов ГЭР может присутствовать, но не являться триггером или фактором, обостряющим течения БА [4]. Современная антирефлюксная терапия в первую очередь направлена на снижение продукции кислоты, но не на сам ГЭР, который чаще всего при этом сохраняется [10]. Хотя исследователи и отмечают, что определенный фенотип БА или пищеводных изменений могут предопределять ответ пациентов с БА на антирефлюксную кислотоснижающую терапию, в этом направлении нужны дополнительные исследования [11,12].

Для дальнейшего понимания такого фенотипа БА необходимо рассмотреть факторы, предрасполагающие к развитию ГЭР у больных БА. Здесь возникает несколько вопросов, требующих более детального рассмотрения, в частности: 1) Каковы потенциальные механизмы взаимодействия между пищеводом и легкими? 2) Могут ли эти механизмы инициировать воспаление дыхательных путей?; 3) Каковы особенности сочетанного клинического течения ГЭРБ и БА; 4) Улучшает ли антирефлюксная кислотоснижающая терапия симптоматику и исходы БА?

Предрасполагающие факторы для развития ГЭР у больных БА

Существует много факторов, предрасполагающих возникновению ГЭР у больных БА. У пациентов с БА обычно имеется автономная дисрегуляция с повышением тонуса блуждающего нерва [13]. Во время обострений БА или эпизодов усиленного дыхания вследствие отрицательного внутригрудного давления может расслабляться нижний пищеводный сфинктер (НПС), являющийся основным барьером для ГЭР [14]. Ожирение и диафрагмальные грыжи,

являясь факторами риска ГЭРБ, преобладают также и у больных БА [15].

Кроме того, провоцировать ГЭР сами по себе могут и антиастматические препараты. Так, внутривенное введение теофиллина или аминофиллина повышает желудочную секрецию и снижает давление НПС [16]. Пероральный медленно высвобождающийся теофиллин увеличивает рефлюксные симптомы в среднем на 170%, а пищеводную экспозицию кислоты на 24%. Этот эффект более выражен у астматиков с терапевтическим уровнем теофиллина в крови [17]. Ингаляционные агонисты β_2 -адренорецепторов вызывают дозозависимое снижение давления НПС и уменьшают амплитуду сокращений пищевода [18]. Таким образом, ингаляционные β_2 -адреностимуляторы, особенно при последовательном повторном применении во время обострений БА, повреждают моторную функцию пищевода и способствуют развитию ГЭР [18]. В отношении подобного эффекта у пролонгированных β_2 -агонистов на сегодняшний день данных нет. Пероральные кортикостероиды (преднизолон 60 мг в течение 7 дней) повышает как дистальную, так и проксимальную патологическую пищеводную кислотную экспозицию у больных БА с минимальными рефлюксными симптомами [19]. Длительное когортное исследование 9712 больных с БА, проведенное в Великобритании, показало, что прием пероральных кортикостероидов в течение 3 нед. и более повышал риск развития ГЭРБ в 4,5 раза [20].

Кроме того, установлено, что бронхиальная обструкция сама по себе индуцирует преходящую релаксацию НПС, являющуюся принципиальным механизмом возникновения отдельных рефлюксных эпизодов [21]. Большое значение также имеют и факторы стиля жизни [22]. Так, при исследовании 261 больного с БА и 218 лиц контрольной группы было установлено, что 50% астматиков имели рефлюксные симптомы, которые пробуждали их ото сна, при этом у 33% из них отмечались также и астматические симптомы. Около 60% этих больных принимали пищу непосредственно перед сном, что как раз и могло провоцировать развитие ночного ГЭР [23]. Все эти предрасполагающие факторы могут иметь более важное значение как во время обострений БА, так и у больных с трудно контролируемой БА.

Потенциальные механизмы взаимодействий между пищеводом и легкими

Существует много потенциальных механизмов взаимодействий между пищеводом и легкими, включая разделение общей эмбриональной кишечной трубки и вагальную иннервацию [24]. В эксперименте показано, что НПС может быть структурой респираторного происхождения, зависящей от фактора транскрипции [24]. Ножки диафрагмы, окружающие НПС, являющийся основным антиреф-

люксным барьером, имеют сенсорную и моторную иннервацию от блуждающего нерва [25]. Поэтому расслабление ножек диафрагмы и релаксация НПС, тесно связанные с тонусом блуждающего нерва, происходят одновременно.

В эксперименте и клинических исследованиях показано, что у астматиков и в контроле инфузия кислоты в пищевод (тест Бернштейна) снижала уровень пиковой скорости выдоха (ПСВ) и увеличивала бронхиальную обструкцию, а предварительное введение атропина частично устраняло бронхоконстрикцию [26,27]. Кроме того, у 136 пациентов, которым проводился пищеводный рН-мониторинг, тест Бернштейна снижал частоту сердечных сокращений, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и сатурацию кислорода [28]. Rosztorczy et al. исследовали наличие эзофагобронхиального рефлекса (ЭБР) у 43 сопоставимых больных с БА и 20 пациентов с хроническим кашлем без астмы [29]. Наличие и выраженность ЭБР оценивалось при введении кислоты в пищевод и при проведении метахолинового теста. Оказалось, что у пациентов с положительным ЭБР значительно чаще был положительным тест Бернштейна и более выраженным кислотный рефлюкс в положении лежа на спине. Тем не менее, пока нет окончательного ответа на вопрос, может ли наличие ЭБР служить биомаркером, идентифицирующим фенотип БА, отвечающий на антирефлюксную кислотоснижающую терапию.

Установлено, что у больных БА существенное влияние на вагальные рефлекс оказывает центральная сенситизация. Эти рефлекс активируются при введении кислоты в пищевод или при растяжении пищевода [30]. Вагальный рефлекс активируется при бронхоконстрикции, вызванной даже микроаспирацией, а ваготомия устраняет этот эффект [31]. Как уже было отмечено, больные с бронхиальной астмой имеют автономную дисрегуляцию с повышением тонуса блуждающего нерва [13].

Локальные аксональные рефлекс при БА также активированы, а аксоны нейронов миоэнтерического пищеводного сплетения, содержащие оксид азота, прилежат непосредственно к трахее [32]. На животных моделях установлено, что наличие кислоты в пищеводе индуцирует высвобождение тахикининов и субстанции P, что способствует отеку слизистой оболочки трахеобронхиального дерева [33,34]. В воздухоносных путях находится много нейрокиновых рецепторов, а у больных с БА экспрессия этих рецепторов значительно повышена [35]. Стимуляция этих рецепторов приводит к бронхоконстрикции, а также к другим сосудистым и провоспалительным эффектам [36]. У больных БА в сочетании с ГЭР имеется положительная корреляция между патологическим пищеводным кислотным воздействием и уровнем нейрокина А и субстанции P в отделяемой мокроте [37].

Гиперреактивность бронхиального дерева также играет важную роль при рефлюкс-индуцированной

астме. В частности, у 105 больных БА была обнаружена корреляция между провокационной дозой метахолина, вызывающей снижение ОФВ1 на 25% и числом эпизодов ГЭР ($r = 0.56$; $P = 0.05$). Эти взаимоотношения были более выражены у больных БА в сочетании с ГЭРБ ($r = 0.98$, $P = 0.001$) [38]. Повышение реактивности бронхов вследствие эпизодов ГЭР отмечается также во время сна. Так, мониторинг эзофагеального рН и бронхиальной проходимости во время сна показал, что наличие рефлюксных эпизодов ассоциировалось с более высокой степенью нарушения бронхиальной проходимости. Кроме того, отмечалась корреляция между степенью нарушения бронхиальной проходимости и продолжительностью ГЭР [39]. Наличие кислоты в дистальном пищеводе также потенцирует бронхоконстриктивный эффект метахолина и произвольную изокапническую гипервентиляцию сухого воздуха. Этот эффект не наблюдается, если предварительно вводится атропин [40]. Таким образом, микроаспирация кислоты вызывает бронхоконстрикцию и усиливает нарушение бронхиальной проходимости [31,41]. Более того, на моделях астмы у мышей показано, что микроаспирация кислоты усиливает Th2-опосредованный иммунный ответ [42].

Индукция трахеобронхиального воспаления пищеводным рефлюксатом

Установлена, что ГЭР может индуцировать воспаление воздухоносных путей. Бронхоконстрикция, индуцированная раздражением блуждающего нерва, ассоциируется с эозинофилией, которая блокируется предшествующим введением атропина [43]. У людей отмечена корреляция между временем патологической пищеводной кислотной экспозиции и нейтрофильной инфильтрацией бронхиального дерева [44]. У больных БА в сочетании с ГЭР выше уровень выдыхаемого конденсата 8-изопростана, а применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) этот уровень существенно снижает [45]. На животных моделях показано, что повышенная кислотность желудка сопровождается повышением уровней IL-5, IL-6 и IL-8, а также повышением числа нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [46,47]. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что закисление пищевода может влиять на тонус бронхов и их воспаление.

Таким образом, в настоящее время существует несколько противоречивых теорий, объясняющих одновременное наличие ГЭРБ и БА. Одни исследователи считают, что патологический ГЭР может провоцировать приступы БА (теория кислотного рефлюкса) в результате микроаспирации желудочного содержимого в проксимальные дыхательные пути, что индуцирует бронхоконстрикцию. Другие ученые придерживаются рефлекторной теории, согласно которой имеется временная связь между появлением ГЭРБ и развитием БА: закисление дис-

гального пищевода приводит к стимуляции блуждающего нерва, что провоцирует бронхоконстрикцию независимо от микроаспирации желудочного содержимого в дыхательные пути.

Особенности клинического течения при сочетании ГЭРБ и БА

Сочетание двух нозологий отрицательно сказывается на течении каждого заболевания в отдельности. Наличие ГЭРБ у больных БА приводит к ухудшению контроля за течением БА ($p=0,022$), снижению качества жизни по всем шкалам SF-36 ($p<0,01$), развитию депрессии ($p<0,001$). Наличие изжоги у больного БА сопровождается повышением потребления ингаляционных бронходилататоров на 13,8%. Кроме того, наличие ГЭРБ у больных БА отрицательно сказывается на функции легких. Так, по данным M. Maher, у пациентов БА с сопутствующими рефлюкс-эзофагитами по сравнению с пациентами, имеющими неэрозивную ГЭРБ (НЭРБ), имеются достоверные различия в значениях ОФВ1, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Генслара (ОФВ1/ФЖЕЛ) (соответственно, $p<0,02$, $p<0,05$, $p<0,05$) [48]. Существенным фактором, негативно влияющим на сочетанное течение БА и ГЭРБ, является ожирение. По данным S. Pakhale и соавт., при сочетании ГЭРБ и БА у больных с ожирением отмечаются самые низкие показатели ОФВ1 по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела [49].

Течение ГЭРБ у больных БА имеет некоторые особенности. Клинические проявления ГЭРБ могут варьировать от наличия эзофагеальных (изжога, кислая регургитация) и/или экстраэзофагеальных (хронический кашель, одышка) симптомов до полного отсутствия какой-либо рефлюксной симптоматики. Среди больных с трудно контролируемой БА, резистентной к медикаментозному лечению, ГЭРБ чаще протекает латентно, без типичных рефлюксных симптомов.

Клинически заподозрить и предположить диагноз ГЭРБ у больного БА можно при наличии следующих признаков: 1) одновременное появление у пациента чувства изжоги, кислого привкуса во рту, болей в грудной клетке, одышки и кашля; 2) развитие приступов кашля или удушья после потребления напитков, продуктов с кислым вкусом, кофе, шоколада, алкоголя; 3) развитие приступов бронхоспазма после приема пищи, в положении лежа на спине, в ночные или ранние утренние часы; 4) дебют БА во взрослом возрасте при условии отсутствия аллергических реакций; 5) невозможность адекватно контролировать течение БА, несмотря на проведение современной стандартной терапии, стероидорезистентность [5].

В эндоскопическом спектре ГЭРБ у больных БА доминирует НЭРБ (75% случаев), а среди у больных с эрозивной ГЭРБ – рефлюкс-эзофагиты низких градаций (рефлюкс-эзофагит А – 75% случаев, реф-

люкс-эзофагит В – 12,5%) [50]. Достоверных различий в результатах функциональных легочных тестов среди больных с эрозивной ГЭРБ и НЭРБ в этом исследовании отмечено не было.

Влияние антирефлюксной кислотоснижающей терапии на течение БА

Антирефлюксная кислотоснижающая терапия у отдельных пациентов улучшает течение БА. Так, Littner et al. в мультицентрическом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на 207 больных со среднетяжелой и тяжелой БА показал, что применение лансопризола по 30 мг 2 раза в день в течение 24 недель улучшало качество жизни пациентов, хотя улучшения со стороны симптоматики БА и не отмечалось [51]. Kiljander et al. у 767 больных со среднетяжелой и тяжелой формой БА показал, что применение эзомепразола по 40 мг 2 раза в день в течение 16 недель улучшало показатели ПСВ у больных с сопутствующими рефлюксными симптомами и ночными симптомами БА, а также снижало количество принимаемых β_2 -агонистов [52]. При этом у больных БА без рефлюксных симптомов какого-либо улучшения на фоне приема ИПП не наблюдалось вообще. Впоследствии эти данные были верифицированы в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 412 больных БА без рефлюксных симптомов, проведенном Центром клинических исследований Американской легочной ассоциации [53]. Было показано, что даже при наличии патологической кислотной пищеводной экспозиции применение эзомепразола 40 мг 2 раза в день в течение 24 недель не приводило к улучшению контроля за БА, улучшению легочной функции и бронхиальной проходимости, а также повышению качества жизни [53]. Таким образом, у больных БА без рефлюксных симптомов, даже несмотря на рН-метрическое подтверждение наличия ГЭРБ, отмечается более неблагоприятное течение астмы и ухудшение качества жизни [54]. Сравнительно недавно Kiljander et al. сообщили о результатах исследования 828 больных со среднетяжелой и тяжелой формами БА и наличием рефлюксных симптомов, получавших плацебо, эзомепразол 40 мг 1 раз в день или эзомепразол 40 мг 2 раза в день в течение 26 недель [55]. Оба медикаментозных режима улучшали ОФВ1 и качество жизни по сравнению с плацебо, хотя это улучшение и было минимальным. В Кокрановском обзоре отмечается, что среди всех больных БА имеется подгруппа пациентов, которая может иметь ряд преимуществ от проведения антирефлюксной кислотоснижающей терапии [56].

Тщательно спланированных контролируемых исследований по изучению влияния хирургической фундопликации на течение БА пока недостаточно. В обзоре 24 исследований, включивших 417 больных БА, фундопликация улучшала симптоматику

БА у 79% больных, снижала частоту применения антиастматических препаратов у 88% больных и улучшала легочную функцию в 27% случаев [57]. В контролируемом исследовании 62 больных БА в сочетании с ГЭРБ при наблюдении в течение 2 лет шкала симптомов астмы улучшилась у 43% больных, которым была проведена фундопликация, по сравнению с менее 10% больных, получавших медикаментозное лечение (ранитидин 150 мг 3 раза в день) или плацебо ($P = 0.0009$) [58].

С учетом результатов проведенных клинических исследований в руководство по ведению больных БА было введено положение о необходимости исключения ГЭРБ у пациентов с плохо контролируемой БА и больных с ночными приступами астмы. Кроме того, был внесен тезис о целесообразности включения ИПП в схемы медикаментозного лечения БА при наличии сопутствующей ГЭРБ (R. Dal Negro, 2007). Эти положения были сохранены в обновленном руководстве по лечению БА (GINA, 2009). Тем не менее, несмотря на действующие рекомендации, проблемы улучшения функции легких у больных БА, принимающих ИПП, а также целесообразность назначения кислотоснижающей терапии для лечения экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ у больных БА продолжают оставаться предметом дискуссий.

Заключение

В заключение следует отметить, что ГЭР может нарушать легочную функцию и способствовать воспалению трахеобронхиального дерева. Кислотоснижающее антирефлюксное лечение может улучшать течение БА у отдельных групп пациентов. Проведенные исследования позволили идентифицировать группу больных, которые могут иметь преимущества от проведения антирефлюксной терапии. В эту группу входят пациенты с кислой регургитацией, возникающей чаще, чем 1 раз в неделю, патологической кислотной экспозицией в дистальном пищеводе, трудно контролируемой БА, неаллергической БА и наличием ночных симптомов астмы [4,59]. В настоящее время таких данных для больных с наличием рефлюкс-ассоциированных симптомов астмы, пациентов с положительным тестом Бернштейна, наличием повышенного эзофагоbronхиального рефлекса и высоким уровнем выдыхаемого конденсата 8-изопростана недостаточно. Перспективными маркерами, требующими дальнейшего изучения, следует считать определение маркеров ГЭР, включая пепсин и желчные кислоты, в слюне, мокроте и бронхоальвеолярной жидкости. Важную роль может также играть изучение цитокинового профиля и нейровоспалительных биомаркеров в указанных секретах. Необходимы дальнейшие исследования по сравнительному изучению фенотипических характеристик и биообразцов больных БА, которые отвечают и не отвечают на антирефлюксную кислотоснижающую терапию. По-видимому, пациенты с

БА, отвечающие на антирефлюксную терапию, могут представлять собой отдельный фенотип астмы. Для идентификации этого фенотипа необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Busse WW. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 5(Suppl.): S94–138.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
3. Harding SM. Gastro-oesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 2: 131–48.
4. M.C. Tsai, L.C. Lin, C.C. Lin Increased risk of concurrent asthma among patients with GERD: nationwide population-based study. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (10): 1169–1173
5. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56: 1654–64.
6. Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109: 316–22.
7. Harding SM, Guzgo MR, Richter JE. The prevalence of gastro-oesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 34–9.
8. Gunnbjörnsdóttir MF, Omenaas E, Gislason T, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2004; 24: 116–21.
9. Currie GP, Douglas JG, Heaney LG. Difficult to treat asthma in adults. *BMJ* 2009; 338: 593–7.
10. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398–402.
11. Harding SM, Richter JE, Guzgo MR, et al. Asthma and gastro-oesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcomes. *Am J Med* 1996; 100: 395–405.
12. Moore WE, Myers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 181: 315–23.
13. Lodi U, Harding SM, Cogblan HC, et al. Autonomic regulation in asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *Chest* 1997; 111: 65–70.
14. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924–32.
15. Hampel M, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastro-oesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199–211.
16. Johannesson N, Andersson KE, Joelsson B, et al. Relaxation of lower oesophageal sphincter and stimulation of gastric secretion and oesophagus by antiasthmatic oesophagus. Role of adenosine antagonism. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 26–30.
17. Ekstrand T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 353–6.
18. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, et al. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower oesophageal junction: a dose-response study. *Chest* 2001; 120: 1184–9.
19. Lazenby JP, Guzgo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increase oesophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002; 12: 625–34.
20. Ruizgomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005; 128: 85–93.
21. Zerbib F, Guisnet O, Lamouliatte H, et al. Effects of obstruction on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1206–11.
22. Que J, Choi M, Ziel JW, et al. Morphogenesis of the trachea and oesophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation* 2006; 74: 422–37.
23. Sontag SJ, O'Connell S, Miller TQ, et al. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 789–96.
24. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, et al. TTF-1 and HNF-3beta in the developing tracheoesophageal fistula: further evidence for the

- respiratory origin of the distal oesophagus. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1322–6.
25. Young RL, Page AJ, Cooper NJ, et al. Sensory and motor oesophagus of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology* 2010; 138: 1091–101.
26. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraoesophageal hydrochloric acid provocation and oesophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47: 431–4.
27. Harding SM, Schan CA, Guzgo MR, et al. Gastro-oesophageal reflux-induced bronchoconstriction: Is microaspiration a factor? *Chest* 1995; 108: 1220–7.
28. Wright RA, Miller SA, Corsello BG. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 71–3.
29. Rosztorczy A, Maké L, Izberki F, et al. Asthma and gastro-oesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 2008; 77: 218–24.
30. Medda BK, Sengupta JN, Lang IM, et al. Response properties of the brainstem neurons of the cat following intra-oesophageal acid-pepsin infusion. *Neuroscience* 2005; 135: 1285–94.
31. Tuchman DN, Boyle JT, Packe AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or oesophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87: 872–81.
32. Moffat JD, Dumsday B, McLean JR. Non-adrenergic, non-cholinergic neurons innervating the guinea-pig trachea are located in the oesophagus: evidence from retrograde neuronal tracing. *Neurosci Lett* 1998; 248: 37–40.
33. Daoui S, D'Agostino B, Gallelli L, et al. Tachykinins and airway microvascular leakage by HCl intra-oesophageal instillation. *Eur Respir J* 2002; 20: 268–73.
34. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, et al. Oesophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997; 82: 738–45.
35. Mapp CE, Miotto D, Braccioni F, et al. The distribution of neurokinin-1 and neurokinin-2 receptors in human central airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 207–15.
36. Adcock IM, Peters M, Gelder C, et al. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993; 11: 1–7.
37. Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, et al. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax* 2007; 62: 491–5.
38. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2255–9.
39. Cuttitta G, Cibella F, Visconti A, et al. Spontaneous gastro-oesophageal reflux and airway patency during the night in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 177–81.
40. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraoesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 986–9.
41. Jack CI, Calherley PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50: 201–4.
42. Barbas AS, Downing TE, Balsara KR, et al. Chronic aspiration shifts the immune response from Th1 to Th2 in a murine model of asthma. *Eur J Clin Investigation* 2008; 38: 596–602.
43. Saito Y, Okazawa M. Eosinophilic leukocyte accumulation during vagally induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1614–20.
44. Carpagano GE, Resta O, Ventura MT. Airway inflammation in subjects with gastro-oesophageal reflux and gastrooesophageal reflux-related asthma. *J Intern Med* 2005; 259: 323–31.
45. Shimizu Y, Dobashi K, Zhao JJ, et al. Proton pump inhibitor improves breath marker in moderate asthma with gastrooesophageal reflux disease. *Respiration* 2007; 74: 558–64.
46. Lai YG, Wang ZG, Ji F, et al. Animal study for airway inflammation triggered by gastro-oesophageal reflux. *Chin Med J* 2009; 122: 2775–8.
47. Cheng CM, Hsieh CC, Lin CS, et al. Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement in aspiration-induced lung disease. *Immunobiology* 2010; 215: 173–81.
48. Maher M, A.A. Darwish Study of respiratory disorders in endoscopically negative and positive GERD. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 84–89.
49. Pakhale S., Doucette S., Vandemheen K. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obese interaction. *Chest* 2010; 137: 1316–1327.
50. Aras G., Yelken K., Kanmaz D. Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests. *J Asthma* 2010; 47: 1101–1105.
51. Lüttner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, et al. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128–35.
52. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091–7.
53. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487–99.
54. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al. Effects of asymptomatic proximal and distal gastro-oesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 809–16.
55. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, et al. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Crit Care Med* 2010; 181: 1042–1048.
56. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001496.
57. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *Chest* 1999; 116: 766–74.
58. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastro-oesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 987–99.
59. Harding S. M. Review article: reflux and asthma – mechanisms of interaction and asthma outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (Suppl. 1): 43–47.

Патогенетическая роль и клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме

И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, М.Г. Шкадова, Г. Шахбазиди

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным клиническим синдромом, характеризующимся неспецифической бронхиальной гиперреактивностью и воспалением. Это широко распространенное заболевание, которым во всем мире страдает около 300 млн человек. Триггеры и провоцирующие факторы при БА многочисленны и включают в себя вирусы, аллергены, гормоны, медикаменты, физические упражнения, стресс, курение, профессиональные вредные факторы, а также сопутствующие состояния, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), риносинуситы и ожирение. Роль этих триггеров и провоцирующих факторов у

разных индивидуумов существенно отличается. ГЭР является триггером и/или коморбидным расстройством примерно у 75% больных с БА.

Роль ГЭР как важного триггерного фактора при БА определена достаточно четко. Согласно обзору Европейского респираторного общества, при наблюдениях за больными БА в течение 5-10 лет ночные рефлюксные симптомы были независимыми факторами риска дебюта БА у 16191 человека [8]. ГЭР рассматривается как значительный фактор риска для провоцирования обострений БА, а также как ключевой фактор при трудно контролируемой БА.

Клинически заподозрить и предположить диагноз ГЭРБ у больного БА можно при наличии следующих признаков: 1) одновременное появление у пациента чувства изжоги, кислого привкуса во рту, болей в грудной клетке, одышки и кашля; 2) развитие приступов кашля или удушья после потребления напитков, продуктов с кислым вкусом, кофе, шоколада, алкоголя; 3) развитие приступов бронхоспазма после приема пищи, в положении лежа на спине, в ночные или ранние утренние часы; 4) дебют БА во взрослом возрасте при условии отсутствия аллергических реакций; 5) невозможность адекватно контролировать течение БА, несмотря на проведение современной стандартной терапии, стероидорезистентность.

В заключение следует отметить, что ГЭР может нарушать легочную функцию и способствовать воспалению трахеобронхиального дерева. Кислотоснижающее антирефлюксное лечение может улучшать течение БА у отдельных групп пациентов. Проведенные исследования позволили идентифицировать группу больных, которые могут иметь преимущества от проведения антирефлюксной терапии. В эту группу входят пациенты с кислой регургитацией, возникающей чаще, чем 1 раз в неделю, патологической кислотной экспозицией в дистальном пищеводe, трудно контролируемой БА, неаллергической БА и наличием ночных симптомов астмы. В настоящее время таких данных для больных с наличием рефлюкс-ассоциированных симптомов астмы, пациентов с положительным тестом Бернштейна, наличием повышенного эзофагоbronхиального рефлекса и высоким уровнем выдыхаемого конденсата 8-изопропана недостаточно. Перспективными маркерами, требующими дальнейшего изучения, следует считать определение маркеров ГЭР, включая пепсин и желчные кислоты, в слюне, мокроте и бронхоальвеолярной жидкости. Важную роль может также играть изучение цитокинового профиля и нейровоспалительных биомаркеров в указанных секретах. Необходимы дальнейшие исследования по сравнительному изучению фенотипических характеристик и биообразцов больных БА, которые отвечают и не отвечают на антирефлюксную кислотоснижающую терапию.

Патогенетична роль і клінічне значення гастроезофагеального рефлюксу при бронхіальній астмі

І.Л. Клярницька, А.П. Балабанцева, М.Г. Шкадова, Г. Шахбазіді

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним клінічним синдромом, що характеризується неспецифічною бронхіальною гіперреактивністю і запаленням. Це широко поширене захворювання, яким у всьому світі страждає близько 300 млн чоловік. Тригери і провокуючі фактори при БА численні і включають в себе віруси, алергени, гормони, медикаменти, фізичні вправи, стрес, куріння, професійні шкідливі фактори, а також супутні стани, такі як гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР), ріносінусити і ожиріння. Роль цих тригерів і провокуючих факторів у різних індивідуумів істотно відрізняється. ГЕР є тригером і / або коморбідних розладів приблизно у 75% хворих з БА.

Роль ГЕР як важливого триггерного фактора при БА визначена досить чітко. Відповідно до огляду Європейського респираторного товариства, при спостереженні за хворими БА протягом 5-10 років нічні рефлюксні симптоми були незалежними факторами ризику дебюту БА у 16191 людини [8]. ГЕР розглядається як значний фактор ризику для провокування загострень БА, а також як ключовий фактор при важко контрольованій БА.

Клінічно запідозрити і припустити діагноз ГЕРХ у хворого БА можна за наявності таких ознак: 1) одночасна поява у пацієнта почуття печії, кислого присмаку в роті, болю в грудній клітці, задишки і кашлю, 2) розвиток нападів кашлю або задухи після споживання напоїв, продуктів з кислим смаком, кави, шоколаду, алкоголю, 3) розвиток нападів бронхоспазму після прийому їжі, в положенні лежачи на спині, в нічні або ранні ранкові години; 4) дебют БА в дорослому віці за умови відсутності алергічних реакцій; 5) неможливість адекватно контролювати протягом БА, незважаючи на проведення сучасної стандартної терапії, стероїдорезистентність.

На закінчення слід зазначити, що ГЕР може порушувати легеневу функцію

і сприяти запаленню трахеобронхіального дерева. Кислотознижуюче антирефлюксне лікування може покращувати перебіг БА в окремих груп пацієнтів. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати групу хворих, які можуть мати переваги від проведення антирефлюксної терапії. У цю групу входять пацієнти з кислотою регургітацією, що виникає частіше, ніж 1 раз на тиждень, патологічної кислотної експозицією в дистальному стравоході, важко контрольованою БА, неалергічної БА і наявністю нічних симптомів астми. В даний час таких даних для хворих з наявністю рефлюкс-асоційованих симптомів астми, пацієнтів з позитивним тестом Бернштейна, наявністю підвищеного езофагоbronхіального рефлексу і високим рівнем видихається конденсату 8-ізопростана недостатньо. Перспективними маркерами, які вимагають подальшого вивчення, слід вважати визначення маркерів GER, включаючи пепсин і жовчні кислоти, в слині, мокротинні та бронхоальвеолярної рідини. Важливу роль може також грати вивчення цитокінового профілю та нейровоспалительних біомаркерів у зазначених секретах. Необхідні подальші дослідження з порівняльного вивчення фенотипових характеристик і біозразків хворих БА, які відповідають і не відповідають на антирефлюксну кислотознижуючу терапію.

The pathogenetic role and clinical significance of gastroesophageal reflux in bronchial asthma

L.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, M.G. Shkadova, G. Shahbazidi

Bronchial asthma (BA) is a heterogeneous clinical syndrome characterized by non-specific bronchial hyperactivity and inflammation. It is a widely-spread disease; approximately 300 million people in the world suffer from it. Triggers and provocative factors in BA are multiple and include viruses, allergens, hormones, drugs, physical exercises, stress, smoking, occupational harmful factors, as well as accompanying conditions such as gastroesophageal reflux (GER), rhinosinusitis and obesity. The role of these triggers and provocative factors diverge considerably in different individuals. GER is a trigger and/or comorbid disorder in about 75% of patients with BA.

The role of GER as an important trigger factor in BA has been determined rather clearly. According to the survey of the European Respiratory Society, while observing patients with BA for 5-10 years, reflux symptoms at night were independent factors of the risk of BA debut in 16191 people [8]. GER is considered as a significant risk factor to provoke BA complications, as well as a key factor in difficult-to-control BA.

It is possible to clinically suspect and suggest the diagnosis of GERD in patients with BA in presence of the following signs: 1) simultaneous development of the feeling of heartburn, sour taste in the mouth, pain in the chest, dyspnoea and cough; 2) development of attacks of cough or dyspnoea after consumption of drinks and food with sour taste, coffee, chocolate, alcohol; 3) development of bronchospasms after meals, in the supine position, at night or in the early morning hours; 4) adult-onset BA in case of no allergic reactions; 5) impossibility to control BA properly in spite of modern standard therapy, steroid resistance.

In conclusion, it should be mentioned that GER may impair the pulmonary function and contribute to inflammation of the tracheobronchial tree. Acid-lowering anti-reflux therapy may improve the BA course in certain groups of patients. The conducted research allowed identifying a group of patients who may get advantages of anti-reflux therapy. This group includes the patients with acidic regurgitation developing more often than once a week, pathological distal esophageal acid exposure, difficult-to-control asthma, non-allergic BA and in presence of symptoms of nocturnal asthma. At present, there are not enough such data for patients with acid reflux asthma symptoms, with the positive Bernstein test, with increased oesophagobronchial reflex and the high level of 8-isoprostan expired breath condensate. Determination of GER markers including pepsin and bile acids in the saliva, sputum and bronchoalveolar fluid should be considered prospective markers to be studied further. Investigation of the cytokine profile and neuroinflammatory biomarkers in the mentioned secrets may be of importance, too. Further research on the comparative study of phenotypic characteristics and biosamples of patients with BA which are and are not responsible for anti-reflux acid-lowering therapy is necessary.